

Jean François SEILLIER

---

# HEMOCHROMATOSE CARDIAQUE DU SUJET JEUNE

(A PROPOS D'UNE FORME MAJEURE SUIVIE PENDANT PLUS DE 6 ANS)

---

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 19 JUIN 1972

---

Président de thèse : Mr le Professeur Paul BERNASCONI

Juges

: Mr le Professeur Alfred LORRIAUX

: Mr le Professeur Jean QUICHAUD

: Mr le Professeur Agrégé J. Ph. LESBRE







Jean François SEILLIER

---

# **HEMOCHROMATOSE CARDIAQUE**

## **DU SUJET JEUNE**

(A PROPOS D'UNE FORME MAJEURE SUIVIE PENDANT PLUS DE 6 ANS)

---

**THESE**

**POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

**LE 19 JUIN 1972**

---

**Président de thèse : Mr le Professeur Paul BERNASCONI**

**Juges**

**: Mr le Professeur Alfred LORRIAUX**

**: Mr le Professeur Jean QUICHAUD**

**: Mr le Professeur Agrégé J. Ph. LESBRE**



A ma Femme et à ma Fille,

A qui je dédie cette thèse en témoignage de mon amour.

A mes Parents,

Qu'ils trouvent ici, le témoignage de ma reconnaissance et de  
mon affection.

A mon Beau Père,

Docteur en Médecine

Diplômé d'Ophtalmologie

Qui a guidé mes premiers pas dans la pratique médicale.

A ma Belle Mère

En témoignage de mon affection.

A mes frères et soeurs, beaux frères et belles soeurs

A tous les miens

A tous mes amis.



A Monsieur le Professeur Paul BERNASCONI

Professeur Titulaire de Pathologie Interne

Médecin des Hôpitaux, Chef de Service

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Amiens

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Croix de guerre 1939-1945

Vous m'avez inspiré le sujet de cette thèse et m'avez guidé étroitement dans sa réalisation. Je suis fier de pouvoir me compter parmi vos élèves ayant la chance de profiter de votre culture et votre enseignement incomparables que ce soit au lit du malade ou au cours des conférences de cardiologie où vous m'avez accepté.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.



A Monsieur le Professeur Alfred LORRIAUX

Professeur titulaire de la Chaire de Clinique Médicale  
Médecin des Hôpitaux, Chef de service  
Officier de l'Ordre des Palmes Académiques  
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Vous avez bien voulu nous confier l'observation qui est  
la base de notre travail.

Durant nos études, nous avons toujours apprécié vos  
qualités d'enseignant.

Nous sommes particulièrement heureux de pouvoir  
aujourd'hui vous compter parmi nos juges.

Soyez assuré de notre profond respect.



A Monsieur le Professeur Jean QUICHAUD

Professeur sans Chaire  
Médecin des Hôpitaux

Externe dans votre service, nous avons apprécié  
vos grandes qualités de clinicien et d'enseignant.

En toute occasion, nous avons trouvé auprès de vous  
un accueil chaleureux et bienveillant.

Vous nous faites un grand plaisir en acceptant d'être  
parmi nos juges.

Soyez assuré de notre attachement et de notre profond  
respect.



A Monsieur le Professeur Jean-Philippe LESBRE

Maître de Conférence agrégé de Médecine Générale  
Médecin des Hôpitaux.

Nous apprécions beaucoup la haute qualité et la clarté  
de votre enseignement de la cardiologie.

Dès notre arrivée, dans le service, vous nous avez  
réservé un accueil chaleureux et bienveillant.

Soyez assuré de notre respectueux attachement.



A mes Maîtres dans les Hôpitaux

EXTERNAT

Monsieur le Professeur BALESDENT

Monsieur le Professeur PARIS

Monsieur le Professeur STOPPA

Monsieur le Professeur QUICHAUD

Monsieur le Docteur BLANCHARD

Monsieur le Docteur MASSON

FONCTION D'INTERNE

Monsieur le Docteur DENOEU

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre  
reconnaissance pour tout ce qu'ils nous ont appris.



## INTRODUCTION



C'est au génie observateur de TROUSSEAU que l'on doit la première description en 1854 d'une maladie associant à un diabète, une mélanodermie et une hépatomégalie.

Ce n'est qu'une trentaine d'années plus tard, après les travaux de HANOT et CHAUFFARD (49) en 1822 sur "la cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré" que DUTOURNIER, dans sa thèse consacrée à l'étude du diabète bronzé donnera à cette triade symptomatique son ciment, et fera l'étai diagnostique principal de cette nouvelle maladie qu'est l'hémochromatose, nom donné par VON-RECKLINGHAUSEN en 1889 (90).

A côté de cette triade symptomatique, dès 1888 BRAULT et GAILLARD notent l'existence de complications cardiaques auxquelles vers 1912 viennent s'ajouter des signes d'insuffisance polyendocrinienne (CLAUDE et SOURDEL). Cependant, ce n'est qu'en 1932 avec BESANCON, DE GENNES, DELARUE et OUMANSKY (4-43-82) que la séméiologie cardiaque entre de plein droit dans le tableau de l'hémochromatose. Cette notion de la "myocardie endocrinienne" développée dans la thèse de ROYER de VERICOURT (104) : syndrome hépato-endocrino-myocardique en 1935, est discutée dans les années suivantes à la faveur des observations et des descriptions de CLERC, BASCOURRET et R. ANDRE (18), de DONZELOT et FROMENT (35-41-42), ces derniers adoptant en raison de l'imprécision pathogénique des faits, le terme de "myocardite pigmentaire".

Dès lors, les publications se succèdent dont les principales : HARVIER-DIMATTEO (51), BROUSTET (15), BOTHWELL et ALPER (10), ceci au cours des années 1950.



Depuis 1957 sont introduits d'une part un élément nouveau au chapitre de l'hémochromatose cardiaque, par la pratique du premier cathétérisme par SCHREIBER (96) d'intérêt pathogénique et pronostique important, d'autre part une thérapeutique efficace, représentée par les saignées et beaucoup plus accessoirement par les chélateurs.

Il est maintenant reconnu par la majorité des auteurs qu'au cours de l'hémochromatose primitive, les signes cardiaques apparaissent en moyenne au cours de la 4ème ou 5ème décennie sous forme de :

- manifestations cliniques dans 15 à 18 % des cas (FINCH (40), BOULIN (11), HARVIER (51) et GOGLIN (46)
- signes électrocardiographiques dans 75 % des cas
- signes anatomiques (infiltration ferrique du myocarde accompagnée d'une réaction de fibrose) dans 100 % des cas

Ces manifestations semblent actuellement d'autant plus fréquentes que la thérapeutique, notamment l'insulinothérapie prolonge la vie des hémochromatosiques. Cependant, dans quelques cas, il existe des formes juvéniles, se révélant autour de 20-30 ans qui bien que beaucoup plus rares, nous semblent présenter un gros intérêt par les problèmes qu'elles soulèvent :

1°) Problème diagnostique, car il apparaît parfois extrêmement difficile de replacer dans son cadre étiologique une telle affection exceptionnelle chez le sujet jeune (BOURREL dans une étude sur 100 cas n'en retrouve que 6 inférieurs à 30 ans (13) ).

2°) Problème pathogénique : pourquoi dans ces cas l'hémochromatose se manifeste-t-elle beaucoup plus précocement et beaucoup plus gravement que d'habitude ?

3°) Problème thérapeutique enfin : quelles sont les possibilités thérapeutiques actuelles de ces formes qui jusqu'à une époque encore récente, étaient rapidement mortelles.



Nous présentons dans ce travail l'observation d'une insuffisance cardiaque hémochromatosique apparue chez un sujet jeune, ayant remarquablement réagi au traitement par les saignées répétées avec un recul de plus de 6 ans. Après avoir étudié les manifestations cardiaques des hémochromatoses juvéniles, nous envisagerons les problèmes pathogéniques qu'elles posent concernant notamment, la physiopathologie et l'hérédité, puis nous ferons le point du traitement actuel des hémochromatoses primitives dans leur ensemble.



OBSERVATION DU MALADE



## OBSERVATION

R. Christian, âgé de 21 ans est hospitalisé en urgence le 15 décembre 1965 en état de grande insuffisance cardiaque.

Une semaine plus tôt, il a accusé du jour au lendemain une polypnée d'effort dont l'intensité s'est rapidement accrue. Elle s'est accompagnée bientôt de violentes douleurs de l'hypochondre droit et d'une grande fatigue.

Le médecin traitant, le Docteur WURMSER, fait pratiquer un électro-cardiogramme qui met en évidence une tachyarythmie complète à 200 par flutter auriculaire irrégulier ainsi que de fréquentes extra-systoles ventriculaires.

Christian est alors hospitalisé dans le service du Pr LORRIAUX.

A son entrée, il présente un tableau très inquiétant qui associe :

- une polypnée majeure avec orthopnée,
- un collapsus circulatoire périphérique avec refroidissement des extrémités, sueurs, anxiété, pouls très rapide et irrégulier, tension artérielle humérale à 10-6,
- une cyanose des lèvres et des ongles,
- une turgescence des veines jugulaires.

L'auscultation confirme la tachyarythmie complète autour de 160.

L'examen objective surtout une hépatomégalie considérable puisque le foie atteint l'épine iliaque antéro-supérieure et l'ombilic, comble l'épigastre et plonge dans l'hypochondre gauche ; il est très douloureux à la pression avec reflux hépto-jugulaire.

Une radiographie thoracique pratiquée au lit du malade révèle une importante cardiomégalie avec gros débord droit, gros ventricule gauche, gros hiles et surcharge vasculaire pulmonaire ; on note aussi un épanchement pleural de la base droite ; la ponction ramènera un liquide séro-fibrineux à rivalta négatif avec 10 % d'albumine (Fig. 1).

Sur l'électrocardiogramme, fibrillo-flutter auriculaire avec tachyarythmie complète, déviation axiale droite à plus 120° de l'axe de Q.R.S., hypertrophie biventriculaire (Fig. 2).



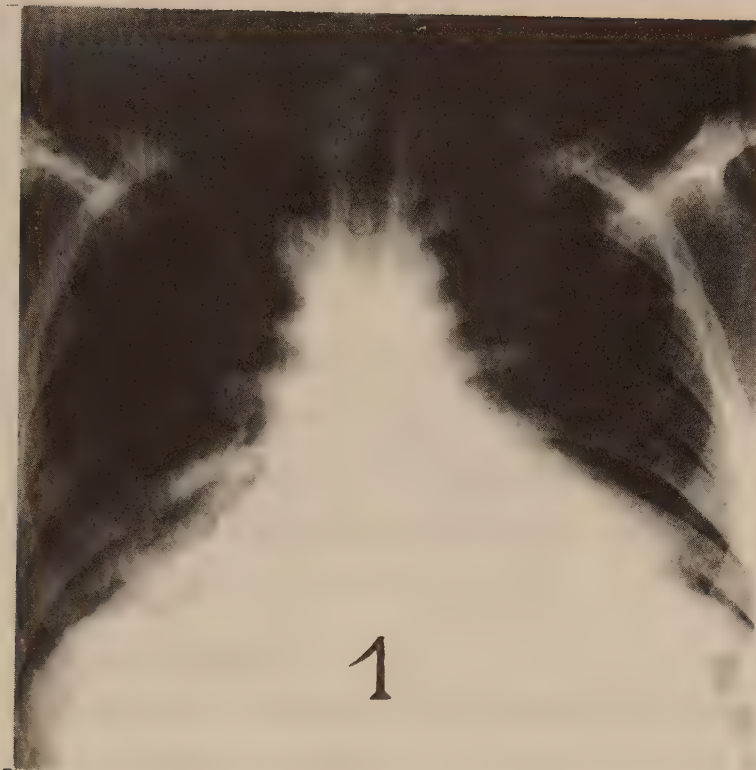


Fig. 1 - Cardiomégalie importante avec débord droit et gros hiles.

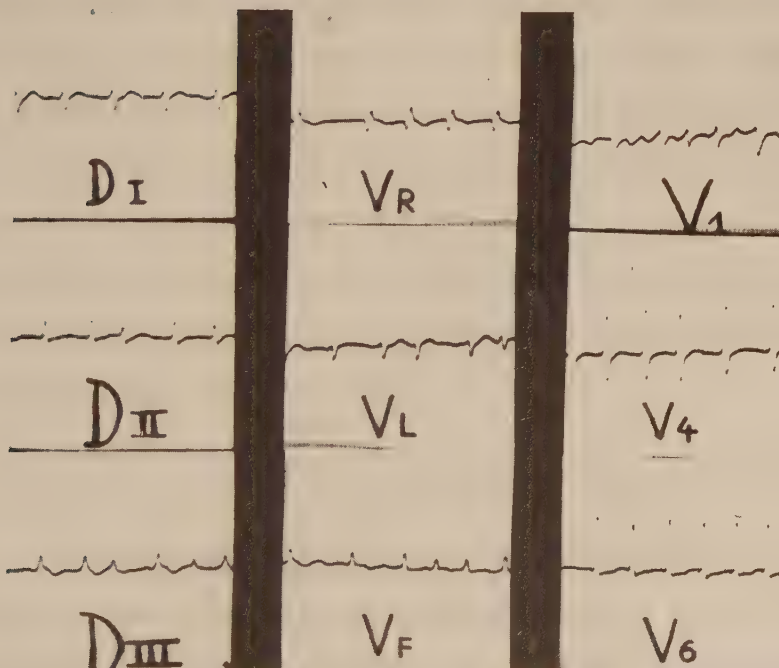


Fig. 2 - Fibriloflutter auriculaire - tachyarythmie complète - axe électrique à  $+120^\circ$



Le traitement comporte une saignée de 250 cc, l'administration de cédilanide par voie veineuse à forte dose, de chlorothiazide et de réserpinse à type de bradycardisant et de sédatif.

Les examens biologiques pratiqués d'urgence donnent les résultats suivants :

Dans le sang : 4 200 000 globules rouges ; 14 800 globules blancs avec 70 % de polynucléaires neutrophiles, 18 % de lymphocytes, 2 % de monocytes, 1 % de myélocytes et 9 % d'érythroblastes.

Vitesse de sédimentation globulaire : 6 mm à la 1ère heure.

Azotémie : 1 g 74 par litre.

Dans les urines :

Ni albumine, ni sucre, pas d'élément cytologique anormal.

Par ailleurs, fibrinémie à 2 g 90 par litre, pas de protéine C, taux d'antistreptolysines 0 à 50 unités, électrophorèse protidique normale, pas de streptocoques hémolytiques dans la gorge, hémocultures négatives.

Les diagnostics de cardite rhumatismale aiguë et d'endocardite bactérienne sont rapidement écartés. L'hypothèse d'une embolie pulmonaire massive est un moment envisagée mais il n'existe pas de signes de thrombose veineuse des membres inférieurs. Le diagnostic d'une glomérulo-néphrite aiguë est écarté lui aussi sur l'absence d'albuminurie et d'hématurie, le retour rapide à la normale du taux d'urée sanguine. Enfin, le diagnostic d'hétopathie aiguë pourrait à la rigueur être envisagé du fait de la présence dans le sang de myélocytes et d'érythroblastes mais réfuté par une ponction sternale qui donne un résultat normal.

En fait, un double syndrome attire rapidement notre attention :

a) d'une part une mélanodermie diffuse prédominante aux parties découvertes, face et mains et aux organes génitaux, ressemblant à la mélanodermie addisonnienne avec cependant un reflet légèrement ardoisé. Cette pigmentation, selon le patient existait depuis 1963, date du retour du service militaire (Fig 3).







b) un syndrome endocrinien net caractérisé par :

- une morphologie un peu gynoïde du bassin
- une hypotrophie testiculaire, (Fig. 4).
- des caractères sexuels secondaires atténués avec peu de barbe, pas de poils axillaires, poils pubiens en nombre réduit.

Le diagnostic d'hémochromatose est confirmé par le dosage du fer sérique qui est à 222  $\gamma\%$ , avec une capacité totale de fixation de la sidérophiline de 393  $\gamma\%$  et un coefficient de saturation de la sidérophiline de 56,5 %.

La glycémie à jeun est de 1,19 gr avec un résultat paradoxal de l'hyperglycémie provoquée, puisqu'on note une chute de la glycémie suivie d'un retour à la normale : une nouvelle épreuve pratiquée par la suite se révélera tout à fait normale.

Les résultats biologiques hormonaux :

- créatinine : 0,50 g / 24 h
- 17 cétostéroïdes urinaires 1,7 mg/24 h
- 17 OH urinaires 3 mg/24 h
- D. H. E. A. TRACES indosables

Epreuves fonctionnelles hépatiques :

- Tests de floculations sensiblement normaux :
  - . test de MAC LAGAN : 6 unités
  - . test de KUNKEL : 6 unités
  - . test de GROS : 2,1 ml
  - . transaminase S. G. O. T. 68 unités, S. G. P. T. : 74 unités
  - . L. D. H. 500 unités, Iso L. D. H. : 350 unités
  - . cholestérol sanguin : 1,40 g  $^{\circ}/_{\infty}$
  - . bilirubinémie : 7 mg  $^{\circ}/_{\infty}$



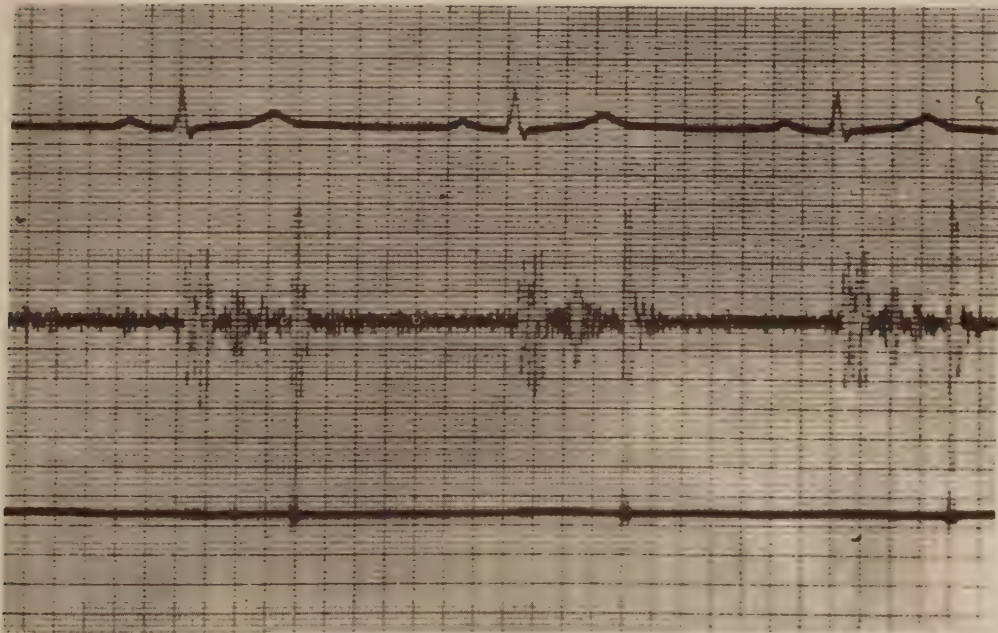
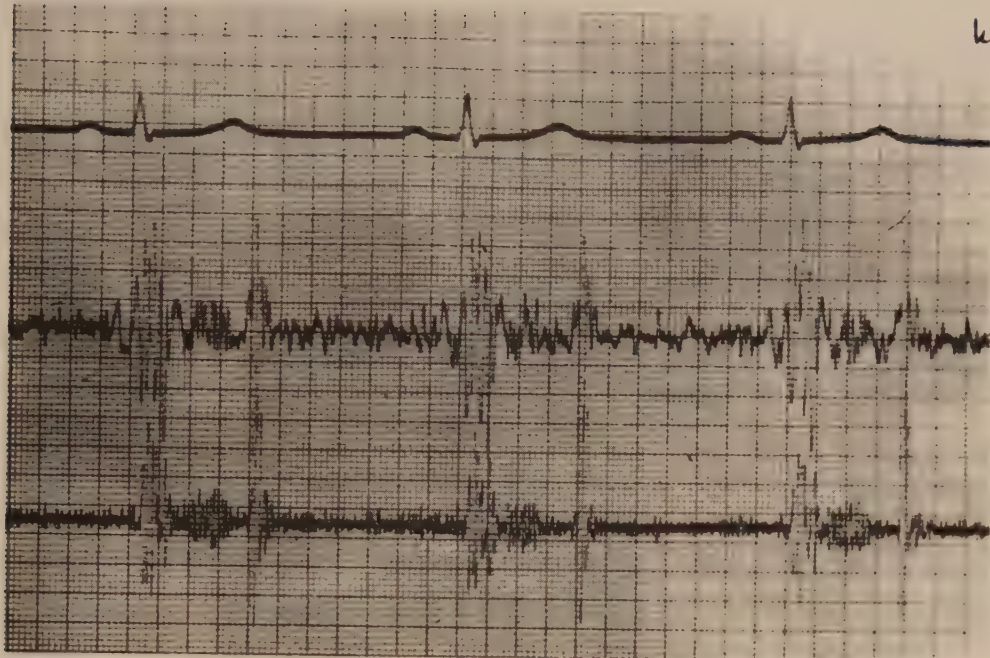


Fig. 5 - Enregistrement phonocardiographique au foyer pulmonaire : présence d'un souffle systolique de caractère éjectionnel.



L'évolution de l'insuffisance cardiaque sous traitement digitalique et diurétique est la suivante :

- disparition de la dyspnée, ralentissement du rythme cardiaque mais persistance d'un très gros foie cardiaque, tension artérielle basse entre 9 et 10. pour la maximale, 4 et 6 pour la minima, cardiomégalie toujours importante. A l'auscultation on note la présence d'un petit souffle systolique de caractère ejectionnel au foyer pulmonaire dont la signification peut être discutée, mais qui est sans doute anorganique (Fig 5). Les électrocardiogrammes successifs montrent des alternances de rythme apparemment régulier et d'arythmie complète ; celui du 24 décembre montre un rythme nodal supérieur avec extra-systoles, un axe à 90°, de gros signes d'imprégnation digitalique (Fig. 6); on suspend le traitement par la Cédilanide que l'on doit reprendre cependant quelques jours plus tard puisque le 27 il y a à nouveau un flutter auriculaire avec tachyarythmie complète à 100, extra-systoles ventriculaires couplées.

Dès l'instant que le diagnostic d'hémochromatose était confirmé et que le traitement classique de l'insuffisance cardiaque n e donnait que des résultats partiels, nous décidions de soumettre le malade à des saignées répétées :

Le 30 décembre 1965, on soustrait 500 ml de sang puis 300 ml tous les 2 jours. Après 1 litre et demi de soustraction sanguine, l'amélioration clinique est remarquable; la diurèse reprend son taux normal ; le pouls se stabilise autour de 70-80 ; la tension artérielle remonte à 13-7.

On passe ensuite à une saignée de 300 ml deux fois par semaine; assez rapidement, tous les signes de l'insuffisance cardiaque congestive disparaissent ; le 27 janvier 1966, l'E. C. G. montre un rythme sinusal avec un axe à plus de 15°, des ondes T d'amplitude simplement réduites en dérivation pré-cordiales gauches (Fig. 8).

Un nouveau cliché thoracique montre une régression remarquable du volume cardiaque (Fig. 9).

L'hépatomégalie persiste mais le foie ne déborde plus le rebord costal que de trois travers de doigts.



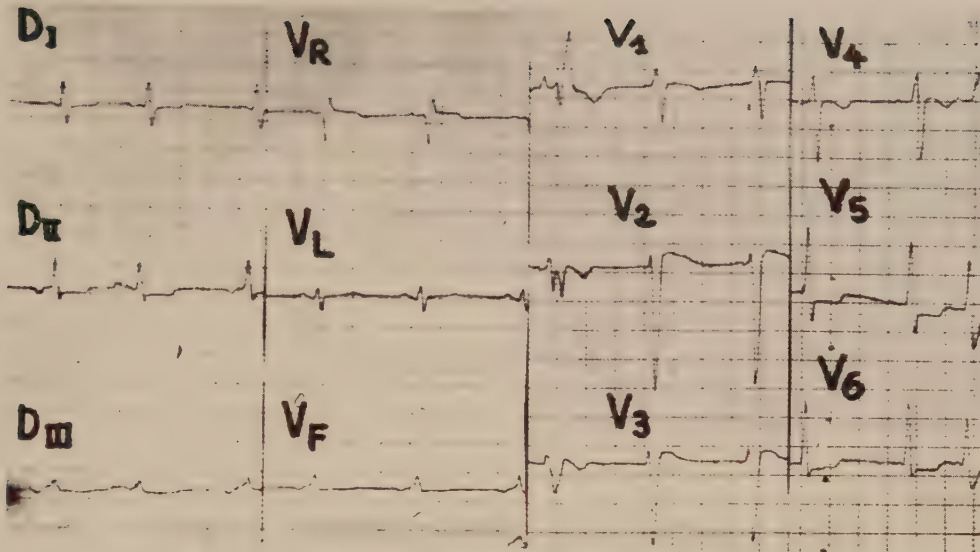


Fig. 6 - Rythme nodal supérieur avec extra-systoles auriculaires - Axe à  $+90^{\circ}$  - Signes de digitalisation.

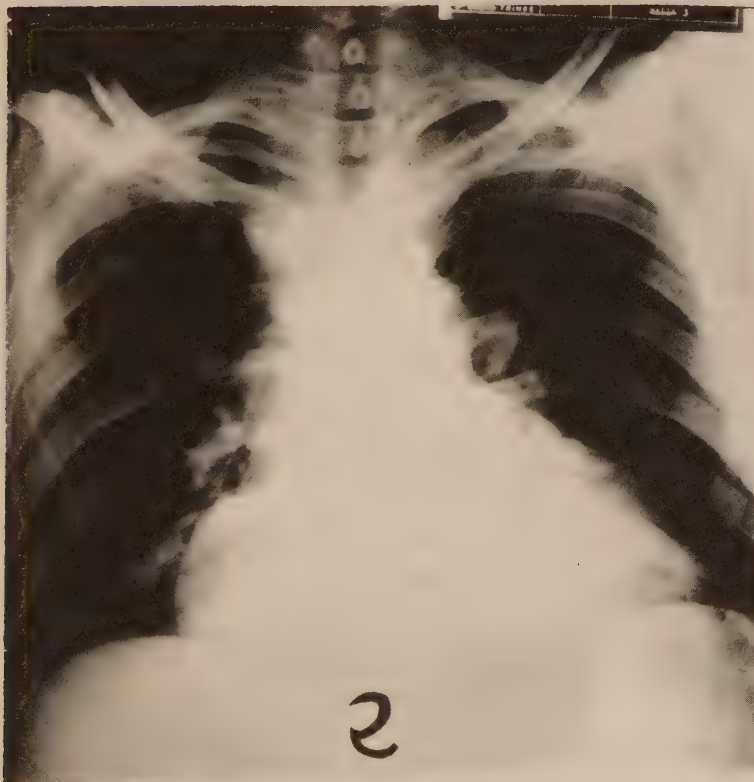
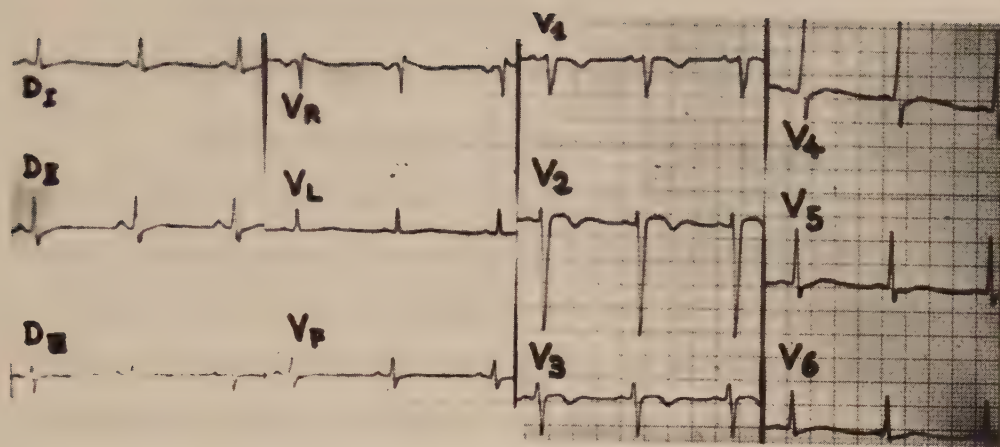
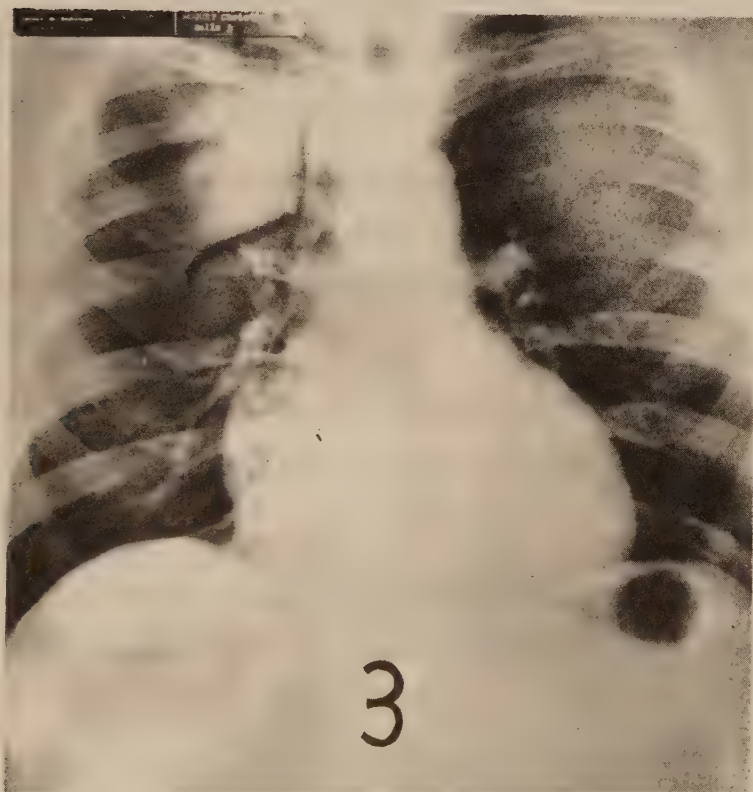


Fig. 7 - Persistance de la cardiomégalie.  
Diminution des opacités hilaires.





**Fig. 8 - Rythme sinusal - Axe électrique à  $+15^{\circ}$ .**



**Fig. 9 - Franche régression de la cardiomégalle  
qui reste cependant notable.**



Le retour à la normale de la pression veineuse fait la preuve que ce foie n'est plus vasculaire mais en rapport avec l'imprégnation férique.

Après vérification des tests de la coagulation sanguine, on pratique une laparoscopie : on ne trouve pas la couleur rouille à laquelle on s'attendait mais, un aspect blanchâtre dû à une péri- hépatique importante : la ponction biopsie pratiquée prudemment révèle une cirrhose annulaire avec larges travées de sclérose dense découpant le parenchyme hépatique ; surcharge pigmentaire des hépatocytes ; ce pigment brunâtre prend intensément la coloration de PERLS confirmant ainsi de manière formelle le diagnostic.

Lorsque le malade quitte le service le 18 mars 1966, il a été soustrait 8,5 litres de sang avec des résultats tout à fait remarquables :

- le coeur est encore augmenté de volume mais ses dimensions ont nettement régressées ; il n'y a plus de signe d'insuffisance cardiaque ; l'électrocardiogramme est redevenu normal.

- la tolérance aux saignées est bonne : pas d'anémie puisque les globules rouges restent constamment au-dessus de 3 500 000 avec une valeur globulaire entre 1 et 1,4 un hémocrite de 36 à 40 % ; quant à la protidémie elle oscille entre 61 et 75 gr.

Par contre, le taux de fer sérique reste élevé puisqu'il est de 280  $\gamma$  % à la sortie du malade avec un coefficient de la saturation de la sidérophiline de 59 %.

Le malade rentre chez lui et continue son traitement, avec :

- saignées : 300 ml deux fois par semaine ; Coragoxine : 4 comprimés par semaine.

L'évolution est très satisfaisante puisque le malade pourra reprendre rapidement une activité professionnelle, que l'on pourra réduire les saignées à 2 litres par mois ainsi que les doses de tonicardiaques.

Durant les 24 mois de janvier 1966 à décembre 1967, on aura soustrait 53,3 litres de sang, soit, à raison de 500 mg de fer par litre, un total de 26,65 g de fer.



Un bilan pratiqué en janvier 1968 montre un effondrement du taux de fer sérique à  $19,8 \text{ } \gamma \text{ } \text{‰}$  ce qui conduit à suspendre la thérapeutique déplétive.

Sous surveillance clinique et biologique régulière, notre patient reste sans aucun traitement durant 12 mois, période au cours de laquelle il se porte bien.

En janvier 1969, devant une nouvelle élévation du fer sérique à  $322 \text{ } \gamma \text{ } \text{‰}$  les saignées sont reprises au rythme de 200 cc par semaine, traitement guidé par l'étude régulière du fer sérique et du coefficient de saturation de la sidérophiline.

C'est ainsi que l'on sera amené durant ces trois dernières années à soustraire 20,6 litres de sang soit au total depuis le début de la maladie 73,3 litres de sang correspondant à 36,65 g de fer.

La tolérance du sujet aux saignées répétées a toujours été bonne et il n'a présenté à aucun moment de problème d'anémie ou d'hypoprotidémie, aucun signe de récurrence de son insuffisance cardiaque.

Une enquête familiale a été réalisée : il n'y a pas dans la famille, tout au moins chez le père, la mère et la fratrie de syndrome clinique d'hémochromatose.

D'autre part, la sidérémie est inférieure à  $100 \text{ } \gamma \text{ } \text{‰}$ , chez tous sauf chez un frère de 16 ans où elle a été notée à  $148 \text{ } \gamma \text{ } \text{‰}$  en 1971 en l'absence de tout syndrome clinique.

Ainsi, Christian porteur d'une hémochromatose majeure a pu mener une existence tout à fait normale puisqu'il a accompli son service militaire sans difficulté jusqu'au jour où le passage en fibrillation auriculaire a entraîné une tachyarythmie complète à 200 avec insuffisance cardiaque aiguë et collapsus circulatoire. Après l'échec relatif du traitement de l'insuffisance cardiaque,



la mise en oeuvre de saignées répétées a entraîné une transformation de l'état circulatoire du patient qui a pu reprendre une vie tout à fait normale. La soustraction de 73,3 litres de sang en 5 ans et 2 mois et non 6 ans et 2 mois puisqu'il y a eu interruption des saignées pendant 1 an a été remarquablement tolérée sur tous les plans.



ETUDE CLINIQUE  
DE  
L'HEMOCHROMATOSE CARDIAQUE  
DU SUJET JEUNE

---



Depuis la thèse de ROYER de VERICOURT en 1935 dans laquelle il publie 6 cas d'hémochromatose dont la moyenne d'âge est de 34 ans (avec un cas inférieur à 20 ans), on ne retrouve dans la littérature que peu d'observations faisant état d'hémochromatoses cardiaques juvéniles :

- d'une part, du fait de la rareté de cette forme,
- d'autre part, du fait que pendant longtemps les auteurs ne semblent pas lui avoir accordé d'importance particulière.

Nous avons cependant retrouvé une quinzaine d'observations suffisamment détaillées, nous permettant ainsi de brosser le tableau clinique de cette forme.

## I - FORME TYPIQUE

### A - SIGNES CARDIAQUES

Il faut tout d'abord remarquer qu'au cours des hémochromatoses primitives habituelles de la quarantaine, ce n'est que dans 9 % des cas que la symptomatologie cardiaque ouvre la scène. (BOURREL (12) - GOGLIN (46)). En effet, le plus souvent elle ne survient que tardivement, dans un tableau très riche associant souvent : mélanodermie, hépatomégalie, diabète et insuffisance polyendocrinienne.

Par contre, au cours de l'hémochromatose juvénile, les signes cardiaques sont très souvent les premiers en date, ou du moins, ce sont eux qui les premiers attirent l'attention, réalisant dans 90 % des cas un tableau d'insuffisance cardiaque aigue d'installation brutale.



1°) Les signes de début :

Ils associent :

- une dyspnée, qui est en règle le premier symptôme; à type de polypnée d'effort, parfois accompagnée d'hémoptysies ou de douleurs précordiales.
- un oedème des membres inférieurs, malléolaire au début, remontant rapidement à la racine des jambes.
- une hépatomégalie souvent douloureuse.

2°) La période d'état

a) Signes cliniques :

La période d'état se caractérise rapidement en quelques jours par un tableau où dominant souvent les signes d'insuffisance ventriculaire droite ; on note habituellement :

- une polypnée qui devient permanente avec orthopnée et cyanose
- une turgescence des veines jugulaires,
- un oedème des membres inférieurs accompagné d'oligurie.

A l'examen cardiaque :

- un choc de pointe plus ou moins bien perçu avec à l'auscultation :
- un rythme rapide, un assourdissement des bruits et surtout un galop, situé à la pointe, le plus souvent protodiastolique, parfois de sommation. Quelquefois on entend un souffle systolique de pointe, doux, sans irradiation, témoin d'une dilatation ventriculaire. Parfois tachyarythmie complète.

Les signes périphériques sont constants, associant collapsus artériel plus ou moins sévère et stase dans la grande circulation :

- pouls petit rapide,
- hypotension artérielle,



- hépatomégalie dont le caractère douloureux accompagné de turgescence jugulaire et reflux témoigne bien de l'origine cardiaque.

#### b) Signes radiologiques

La radiographie thoracique permet de mettre en évidence un coeur globalement augmenté de volume, moins que les signes cliniques ne le laisseraient penser, avec un allongement de l'arc inférieur gauche, et débord droit important.

Ces images sont très souvent accompagnées d'anomalies de la petite circulation avec dilatations artérielles ou veineuses pulmonaires.

Il existe parfois des aspects d'oedème pulmonaire et surtout presque constamment des épanchements pleuraux, de la grande cavité ou interlobaires.

#### c) Les anomalies électrocardiographiques

Fréquentes, elles sont très variables dans le temps et d'un malade à un autre. Elles ne sont pas spécifiques et ne semblent pas présenter de caractère particulier par rapport aux hémochromatoses de la quarantaine, puisque de la même manière les troubles portent par ordre de fréquence décroissante, sur la repolarisation, le voltage de QRS, le rythme et la conduction :

##### - Troubles de la repolarisation. (60 % des cas)

Ils sont très précoces bien souvent présents avant toute manifestation clinique d'insuffisance cardiaque ; il s'agit soit d'un simple allongement de QT, soit d'une anomalie de l'onde T qui peut être isoélectrique dans toutes les dérivations ou bien négative dans les dérivations précordiales avec deux versants symétriques donnant l'aspect d'un T ischémique sous-épicaire.

##### - Anomalies de QRS : (57 % des cas)

Le bas voltage de QRS est d'apparition plus tardive, en général



diffus marquant vraisemblablement un stade plus évolué de la myocardio-pathie.

L'association troubles de la repolarisation et bas voltage de QRS, déjà notée par ROYER de VERICOURT semble très significative : GOGLIN (46) l'a rencontré dans la moitié de ses observations, PLATTNER (88) et NUSSBAUMER (81) dans trois des quatre observations qu'ils publient.

- les troubles du rythme. (25 % des cas)

Ils n'apparaissent qu'à un stade évolué de l'affection et sont toujours de signification péjorative.

Fibrillation ou flutter auriculaire sont rares ; plus fréquentes sont les extrasystoles ventriculaires, parfois isolées, quelquefois bigéminées ou en salves, marquant le plus souvent un stade irréversible de l'évolution de la maladie.

- les troubles de la conduction.

Les blocs de branche et blocs auriculo-ventriculaires sont très rares.

On retrouve un cas de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré chez un malade de 23 ans de PLATTNER (88).

Dans la littérature concernant les hémochromatoses de la quarantaine on ne retrouve qu'une vingtaine de blocs du premier degré et 10 cas de blocs complets.

3°) Evolution :

Jusqu'à une époque encore récente, l'évolution de cette insuffisance cardiaque était particulièrement dramatique : en effet, le plus souvent rebelle aux traitements digitalodiurétiques classiques, elle aboutissait



rapidement à la mort par asystolie irréversible. Actuellement, l'avènement des thérapeutiques déplétives, notamment les saignées répétées ont profondément modifié le pronostic de cette affection, permettant comme nous le verrons lors de l'étude du traitement, des régressions spectaculaires aboutissant à une totale guérison comme ce fut le cas pour notre sujet.

## B) LES AUTRES SYMPTOMES DU SYNDROME ENDOCRINO-HEPATO-MYOCARDIQUE.

1°) La mélanodermie. Elle est le plus souvent discrète, n'attirant l'attention que secondairement ; l'association à une asthénie et une hypotension artérielle ont pu parfois faire évoquer une insuffisance surrénalienne d'autant qu'existe habituellement une diminution du taux d'excrétion des 17 ceto-stéroïdes, et comme chez l'addisonien une hypochlorémie, une hyponatrémie et un potassium aux limites supérieures de la normale (2 observations de NUSSBAUMER).

### 2°) La cirrhose hépatique

Contrairement aux formes habituelles, la cirrhose est le plus souvent latente : circulation collatérale, ascite urobilinurie et subictère sont inconstants. Le foie est généralement augmenté de volume, mais en présence de l'insuffisance cardiaque, cette hépatomégalie peut être attribuée à la stase. De même les examens de laboratoire n'indiquent souvent aucune altération sérieuse du parenchyme hépatique.

### 3°) Les troubles endocriniens :

Encore à ce chapitre, l'hémochromatose juvénile s'individualise des formes classiques, puisque contrairement à celles-ci ce n'est pas le diabète qui est au premier plan. En effet, le plus souvent celui-ci est modéré, uniquement mis en évidence par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, voire totalement absent.



En revanche, l'insuffisance génitale s'impose autant par la précocité de son apparition que par sa constance. Il s'agit le plus souvent d'un infantilisme régressif survenant après une puberté normale :

a) chez l'homme, on retrouve une atrophie testiculaire s'accompagnant d'impuissance, voire de disparition totale de la libido, d'une diminution des organes génitaux externes, avec raréfaction des poils de la barbe, des aisselles, du pubis.

b) chez la femme, c'est l'aménorrhée secondaire qui attire d'abord l'attention avec à l'examen un utérus infantile et une muqueuse vaginale atrophique.

Quant à l'insuffisance thyroïdienne, bien que fréquente, elle est moins constante, souvent limitée à une sécheresse des téguments, des troubles des phanères et parfois abaissement du métabolisme basal.

Enfin, il n'existe pas de signes évidents d'insuffisance hypophysaire.

Au total, devant ce groupement symptomatique peu évocateur puisque nettement incomplet ou très atténué par rapport à la forme du sujet de la quarantaine, ce n'est bien souvent que grâce aux examens de laboratoire que l'on pourra affirmer le diagnostic de telles formes juvéniles avec l'étude du taux sanguin de fer sérique, du coefficient de saturation de la sidérophiline, le test à la desferioxamine et enfin par la ponction-biopsie hépatique.

## II - FORMES CLINIQUES DE L'HEMOCRHOMATOSE CARDIAQUE JUVENILE

A côté de la forme typique représentée par une insuffisance ventriculaire droite prédominante, on note aussi une symptomatologie à type d'insuffisance ventriculaire gauche isolée. Quant au tableau d'adiastolie se traduisant par un syndrome de Pick avec cathétérisme des cavités droites un aspect en "dip plateau", il semble également très exceptionnel : sur



35 observations retrouvées dans la littérature ayant fait l'objet d'une étude des pressions, on ne retrouve la courbe typique que dans 9 cas chez des sujets dont la moyenne d'âge est de 38 ans ; seul un malade de WA-REMBOURG est plus jeune, âgé de 31 ans. (96-17-74-39-19-107-46-12-105-33).



Au total, l'hémochromatose cardiaque juvénile se distingue de la forme habituelle de par sa symptomatologie cardiaque qui ne traduit pas un stade terminal d'une affection connue de longue date mais qui est le plus souvent révélatrice, dominant le tableau et réglant le pronostic.

Certains auteurs ont essayé d'établir un parallélisme entre l'intensité de l'atteinte cardiaque et le syndrome biologique (BOURREL-GOGLIN).

En fait, on constate que l'augmentation du fer sérique n'est pas plus importante dans les formes jeunes que dans les formes de la quarantaine, et que d'autre part, il n'existe bien souvent aucune relation entre l'importance de la *sidérose* et le degré d'atteinte fonctionnelle d'un organe : la thyroïde par exemple qui est souvent massivement infiltrée, a une sécrétion normale dans l'immense majorité des cas ; de même, la mélanodermie ne s'explique guère par la surcharge ferrique puisque la pigmentation cutanée est due essentiellement à de la mélanine.

Il est vraisemblable que ce problème trouve son explication dans une anomalie enzymatique qui pourrait expliquer, d'une part les troubles du métabolisme du fer, et d'autre part les manifestations qui ne paraissent pas relever directement ou exclusivement de la surcharge ferrique, anomalie qui serait héréditaire.



PHYSIOPATHOLOGIE

---



L'étude de la physiopathologie est essentielle pour la compréhension du tableau clinique de l'hémochromatose en général et de la forme juvénile en particulier. Les problèmes que posent les hémochromatoses primitives sont encore maintenant loins d'être élucidés, ceci malgré l'individualisation de ce groupe d'affections depuis la deuxième moitié du siècle dernier et la masse des travaux qui leur ont été consacrés depuis. La raison en est le caractère fragmentaire de nos connaissances sur les voies normales du métabolisme du fer c'est-à-dire : l'absorption, le transport et la répartition dans l'organisme, le stockage et la mobilisation des réserves, et enfin l'utilisation et l'élimination.

#### Absorption du fer (Rappel physiologique).

Celle-ci se fait au niveau de la muqueuse duodénale : de nombreuses expériences l'ont prouvé notamment celles étudiant les mouvements du fer radioactif administré per-os, les études d'anses isolées, et les dosages de la ferritine des muqueuses digestives.

Cependant l'interprétation du phénomène reste complexe, source de nombreuses théories dont la plus communément admise est celle du "bloc muqueux" de GRANICK : le fer ferreux contenu dans l'alimentation pénétrant dans la cellule duodénale, se fixe sur une protéine : l'apoferritine, donnant ainsi naissance à la ferritine. Cette ferritine, suivant les besoins de l'organisme et selon un processus d'origine vraisemblablement enzymatique, libère le fer dans le sang où il se fixe sur une autre protéine, agent transporteur : la transferrine ou sidérophiline.

A l'état normal, la quantité de fer qui entre dans les cellules duodénales est légèrement supérieure à celle qui sera transportée par le plasma sanguin ; la partie en excès reste au niveau de la muqueuse sous forme de ferritine et d'hémosidérine pouvant dans l'intervalle des apports alimentaires, repasser dans le sang et être utilisée.



Lorsque les besoins de l'organisme sont élevés, cette mise en réserve est faible ; à l'inverse, lorsque les besoins sont peu importants, le fer en excès est éliminé par desquamation des cellules épithéliales de la muqueuse duodénale dont la vitesse de renouvellement est d'environ quatre jours.

Au cours de l'hémochromatose, l'excrétion du fer est normale voire augmentée ; la constitution d'une surcharge martiale passe donc nécessairement par une augmentation de l'absorption.

Nous envisagerons dans un premier temps les différents facteurs pouvant être à l'origine d'un tel trouble et dans un deuxième temps nous étudierons les autres étapes du mouvement du fer dans l'organisme à savoir le transport et le stockage.



## A - Etude des différents facteurs pouvant entraîner un trouble de l'absorption du fer

### 1°) Augmentation de l'apport alimentaire

On a noté que l'intoxication chronique par le fer chez les Bantous, aboutissait à une véritable hémochromatose nutritionnelle, et que le fer contenu dans le vin constituait un facteur non négligeable de certaines surcharges martiales rencontrées quelque fois au cours des cirrhoses alcooliques (ARON) (3). A côté de ces données cliniques, la barrière qu'oppose la muqueuse intestinale à une surcharge alimentaire a été étudiée expérimentalement : les travaux de SMITH (98) ont en effet montré que chez des sujets soumis à une alimentation très riche en fer, la quantité de métal absorbé était pratiquement normale.

Enfin, il faut noter que chez les hémochromatosiques, le fer se trouve en quantité normale dans la ration alimentaire.

### 2°) Rôle des réserves

De nombreuses expériences notamment celles de BEUTLER (5) ont montré que l'état des réserves martiales, agirait sur la muqueuse intestinale ; cette régulation se ferait à distance par l'intermédiaire d'un médiateur ou d'un effecteur protéique quelconque, cependant aucune de ces substances n'a pu être mise en évidence dans le sang circulant en cas de modifications en plus ou en moins de la masse des réserves.

### 3°) Stimulation de la moelle osseuse et absorption du fer.

Au cours des hémochromatoses secondaires à certaines anémies (hémolytiques ou hypochromes hypersidérémiques), contrairement à ce que



l'on crut longtemps, l'hémochromatose n'est pas due aux transfusions mais à une hyperabsorption intestinale du fer, phénomène fondamental, retrouvé de façon constante aussi bien en clinique que de manière expérimentale chez l'animal (DARNIS-27), à condition toutefois que l'anémie s'accompagne d'une moelle régénérative ; en effet lors des anémies aplastiques l'absorption du fer est normale ou basse (PIRZIO-87). Ce phénomène est également retrouvé au cours des anoxies qu'elles soient expérimentales ou d'altitude.

Il existe une hormone, l'érythropoïétine qui sécrétée sous l'influence de l'anoxie stimule l'érythropoïèse médullaire. Cependant (KRANTZ - 64) a montré que cette hormone n'avait aucune action directe sur la muqueuse intestinale.

Certains auteurs recherchant un autre effecteur stimulant pouvant agir au niveau de la cellule duodénale, et remarquant que d'une part, la synthèse de la sidérophiline par le foie était considérablement augmentée lorsque celui-ci était anoxique et que d'autre part l'injection intra-veineuse de transferrine agissait effectivement sur l'absorption (SOLVELL-99), ont émis l'hypothèse d'une régulation de cette dernière par la quantité de sidérophiline circulante.

En fait une hyperabsorption peut être contemporaine d'une sidérophiline normale dans son taux et son coefficient de saturation et inversement totalement saturée, elle n'empêche pas l'intestin d'absorber du fer à partir d'un repas expérimental (SADDI) (91).

#### 4°) Facteur intestinal

Devant l'absence d'explication valable du mécanisme d'hyperabsorption du fer, un trouble primitif congénital de la cellule duodénale a été évoqué. Si ce trouble apparaît probable, il reste encore à être démontré expérimentalement.



## B - Transport et stockage du fer :

### 1°) Transport :

De très nombreux travaux expérimentaux en particulier ceux de JANDL et YUILE (57-113) ont bien montré le rôle du couple transferrine - récepteur tissulaire, dans la régulation de la charge et la distribution du fer aux différents tissus utilisateurs. Ce système est adapté de telle façon que des récepteurs situés dans la paroi des cellules rouges jeunes, sont capables de dissocier la liaison qui fixe le fer à la sidérophiline à de très faibles saturations de cette dernière. Par contre dès qu'elle se charge de fer jusqu'à saturation complète, celui-ci est capté par de nombreux tissus et en particulier le foie ; une anomalie de la transferrine fut évoquée : plus avide de fer, elle pourrait en charger plus au niveau de l'intestin, moins sélective quant aux utilisateurs, elle pourrait en distribuer trop aux autres tissus.

Cependant, différentes études de la transferrine au cours des hémochromatoses (SADDI - 93, BOTHWELL - 8 et WHEBY - 109) n'ont jamais mis en évidence de sidérophiline anormale, ce fait semblant innocenter cette dernière.

D'éventuels récepteurs de la paroi hépatocytaire anormalement nombreux ou actifs pourraient entraîner une hyperfixation hépatique du fer, provoquant un manque relatif au niveau de l'utilisateur préférentiel normal qui est la moelle rouge, et ayant pour conséquence une hyperabsorption intestinale. Si de tels récepteurs sont, nous l'avons vu, bien connus au niveau des réticulocytes (JANDL-57), leur existence est encore hypothétique au niveau du foie, et d'autre part on peut remarquer qu'un trouble isolé hépatique ne saurait à lui seul tout expliquer : on comprend mal en effet quel pourrait être le stimulant de l'hyperabsorption intestinale, dès que la transferrine est saturée, est réduite du même coup la carence relative de la moelle. Là encore on est tenté de donner un rôle de premier plan à la muqueuse intestinale.



## 2) Stockage

Nous avons vu qu'une anomalie de la sidérophiline pouvait être éliminée. Comme c'est la seule protéine bien connue impliquée dans le stockage du fer, on ne peut donc actuellement que formuler des hypothèses, portant sur une anomalie biochimique enzymatique du mécanisme de mise en réserve, ou une anomalie physiologique du signal avertissant la muqueuse duodénale de l'état de réplession des réserves.

Au total le caractère fermé du métabolisme du fer où l'insuffisance des possibilités excrétoires, mettent nécessairement l'absorption au premier plan pour la constitution d'une surcharge ferrique, les données pour la plupart négatives de l'expérimentation ne permettent aucune affirmation quant à sa physiopathologie. Il semble qu'il faille donner une place importante au rôle du foie et surtout de la muqueuse duodénale, rôles qui restent encore à démontrer.



HEREDITE



Si la nature héréditaire de l'hémochromatose apparaît hautement probable, l'accord n'est pas encore fait sur les modalités qui en régissent le mode de transmission. De nombreuses théories furent proposées :

#### A - HEREDITE LIEE AU SEXE

La première en date fut proposée par LAWRENCE (68) en 1935, essayant de rendre compte de la prédominance masculine de la maladie. Cette théorie ne rencontra qu'un succès éphémère au vu des constatations suivantes :

- l'hémochromatose n'est pas exceptionnelle chez la femme : 10 % des cas ; taux plus élevé que celui que l'on serait en droit d'attendre en cas d'hérédité liée au sexe

- d'autre part, la femme est relativement protégée vis-à-vis de cette maladie sans doute par des conditions hormonales particulières, et surtout par les déplétions sidériques liées aux règles et à la lactation, ce qui expliquerait également la révélation généralement plus tardive de cette affection chez la femme que chez l'homme (respectivement 52 et 48 ans pour FINCH (40).

#### B - HEREDITE DE TYPE INTERMEDIAIRE OU INCOMPLETEMENT RECESSIVE :

Dans ce mode de transmission, des sujets homozygotes pour un allèle pathologique offriraient un tableau complet de la maladie, tandis que les sujets hétérozygotes ne présenteraient que des manifestations atténuées, expliquant ainsi l'existence de nombreuses formes incomplètes à révélation tardive de la maladie.



A l'appui de cette thèse les travaux de WILLIAMS, SCHEUR et SHERLOCK (111), qui étudiant par ponctions-biopsies hépatiques (examinées soit au microscope optique soit au microscope électronique) 40 proches parents de 16 hémochromatosiques. Ces auteurs ont noté une incidence plus élevée de surcharge ferrique, que celle que l'on serait en droit d'attendre dans l'hypothèse d'une transmission dominante, comme nous le verrons.

Ils retrouvent en effet une sidérose hépatique dans 74 % des cas, de plus ceux-ci découvrent que "le degré de sidérose et l'importance des manifestations biologiques, ou cliniques sont foncièrement différents chez les parents et les malades du même âge sans qu'il y ait apparemment de stade intermédiaire". Ce qui conduit les auteurs à la conclusion que l'hémositérose des uns et l'hémochromatose des autres ne représentent pas des étapes différentes de la maladie, mais plutôt les expressions d'une même tare pathologique plus ou moins accentuée, selon qu'elle se présente à l'état hétéro- ou homozygote".

### C - HEREDITE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Proposée par PIPART et GATEZ (83-84-85) d'une part par NEEL et SCHULL (cités par DEBRE -30), cette théorie a été reprise à l'occasion d'observations personnelles répondant bien à ce mode de transmission, par de nombreux auteurs au rang desquels s'inscrivent : CONTE - BOTHWELL - GUILLON - MORGAN - JOHNSON - LANGE etc... (23-9-48-79-59-67).

Elle a, en effet, été érigée sur des bases scientifiques par les travaux de DEBRE (30-31), DREYFUS (36-37), FREZAL (65) LAMY (66) MAROTEAUX et G. SCHAPIRA (94-95), entrepris dès 1952 et dont les conclusions ont été formulées en 1958.

Parmi les 67 descendants directs de sujets hémochromatosiques,



qu'ils ont observé, ces auteurs se sont essentiellement attachés à l'étude du fer sérique et du coefficient de saturation de la sidérophiline chez les descendants âgés de plus de 15 ans. Dans ce groupe de 30 sujets, 16 ont un taux de fer sérique supérieur à 190 gamma, et 13 un coefficient de saturation de la sidérophiline supérieure à 0,60 ; les valeurs moyennes de ces paramètres pour le groupe entier étant respectivement de 197,4 gamma et 0,60, soit exactement intermédiaire à celles relevées chez les malades et dans un lot témoin d'individus normaux. De plus, la répartition des sujets vis-à-vis de ces paramètres est bimodale et reflète l'hétérogénéité quasi certaine du groupe, qui apparaît composé pour parts égales d'individus normaux et d'individus porteurs de la tare.

Cette constatation plaide nettement en faveur de l'hypothèse d'une hérédité dominante selon laquelle 50 % des descendants seraient sains, tandis que les autres seraient à l'égal de leurs parents porteurs de la tare sous forme hétérozygote.

D'autres auteurs ont rapporté à l'issue d'études relativement étendues des données, qui pour n'être pas absolument superposables à celles réalisées par DEBRE et ses collaborateurs, sont cependant compatibles avec les conclusions que ces derniers émettent ; ce sont notamment les travaux de BOTHWELL (9) et COELO (19), MORGAN (79) LANGE et ENDLER (67).

Ce mode de transmission par voie dominante apparaît comme une solution très satisfaisante du problème de l'hérédité dans la mesure où la théorie de la dominance n'exclut pas bien entendu la possibilité de sujets homozygotes qui seraient atteints d'une forme de la maladie plus grave que l'habituelle ; selon DEBRE et Coll., cette éventualité pourrait être représentée dans le cadre des hémochromatoses juvéniles, apportant à l'appui de cette vue l'exemple d'un sujet présentant une forme juvénile et dont les parents avaient tous deux un taux de fer sérique élevé et étaient selon toute vraisemblance porteurs hétérozygotes de la tare.



## D - HEREDITE AUTOSOMIQUE RECESSIVE

Sans jamais avoir eu de défenseur résolu, pendant assez longtemps, cette théorie fut communément admise reposant sur les bases d'une apparente solidité que représentaient :

- . d'une part l'observation de cas familiaux presque exclusivement chez des sujets d'une même génération,

- . d'autre part de nombreuses publications faisant état d'une consanguinité des parents.

Cependant la mise en évidence comme nous l'avons vu par DEBRE de cas de plus en plus nombreux touchant deux générations successives, et surtout la mise en évidence par les enquêtes faisant appel à des méthodes d'investigations modernes (fer sérique, taux de saturation de la sidérophiline, ponction biopsie hépatique) de signes biologiques ou histologiques chez 50 % des descendants mâles des sujets atteints, rendaient impossible l'hypothèse d'une récessivité complète faisant ainsi tomber cette théorie dans l'oubli au profit de celle de la dominance, qui semblait devoir être la seule vraisemblable à l'heure actuelle.

Cependant des travaux récents notamment ceux de SADDI (92) battent en brèche la théorie de la dominance et affirment que le seul mode de transmission possible est celui de la récessivité. Cette affirmation résulte d'une double démarche :

- d'une part, critique des moyens d'études des réserves martiales jusqu'ici utilisés

- proposition de nouvelles méthodes d'exploration de ces réserves, et étude des résultats.



1°) Critique des moyens d'études des réserves en fer communément utilisés :

a) taux de fer sérique :

Le caractère infidèle du taux de fer sérique a été fréquemment noté, dans les familles d'hémochromatosis (BOTHWELL -8-) et chez les sujets normaux (WEINFELD -108) pouvant être normal ou élevé, le plus souvent variable d'un examen à un autre.

b) Coefficients de saturation de la sidérophiline :

Rapidement saturé à 100 % pour les surcharges ferriques modérées de l'ordre de 2 à 3 g, il ne permet pas une évaluation suffisamment rigoureuse des grosses surcharges.

c) Ponction biopsie hépatique

Outre que cette dernière n'est pas totalement dénuée de risques, elle n'a guère qu'une valeur indicatrice, d'autant que basée le plus souvent sur l'interprétation de sidéroses hépatiques souvent minimales, voire perceptibles au seul microscope électronique

On sait également qu'une sidérose hépatique discrète se rencontre souvent dans le cadre de cirrhoses banales et surtout il apparaît que son incidence n'est pas négligeable chez les sujets présentant un foie par ailleurs normal (WILLIAMS) (111).

2°) Moyens d'étude proposés

Deux méthodes, simples à mettre en oeuvre, permettent l'analyse d'un nombre important de sujets malades et normaux et donnant un ordre de grandeur suffisamment précis:



a) Etude de la capacité latente de saturation de la sidérophiline (C. L. )

Elle permet d'apprécier d'une façon assez précise les surcharges martiales dites faibles de 1 à 3 g.

b) Test d'élimination urinaire du fer après injection I. M. de desferrioxamine (D. T. ).

Le test se révèle être un moyen de mesure valable des surcharges dépassant 3 g où au-dessus de ce chiffre ; une proportionnalité approximative (1 g de réserve correspondant à 1 mg d'excrétion urinaire) a pu être établie par comparaison avec la quantité de fer à retirer au sujet par saignée, pour normaliser les paramètres sériques de la réplétion en fer de l'organisme.

3°) Résultats des travaux de SADDI

L'étude a porté sur 39 cas d'hémochromatoses et de leurs familles soit 227 sujets.

Les résultats portent sur trois ordres de faits :

a) Il existe chez les enfants et les parents des hémochromatosiques une seule population continue faites de surcharges faibles non évolutives où le D. T. se montre dans les limites de la normale, parfois un peu élevé, mais toujours inférieur à 4 mg et où les chiffres de C. L. toujours très bas sont rapidement normalisés par une soustraction de fer toujours inférieure à 4 g.

b) Dans les fratries, à côté d'une population dont les chiffres moyens de C. L. et D. T. sont comparables à celui des catégories précédentes, se rencontre une deuxième population anormale dont le D. T. est toujours supérieur à 7 mg et où les saignées nécessaires pour normaliser la C. L. doivent soustraire entre 8 et 15 g de fer. Fait essentiel ces surcharges dites fortes sont localisées exclusivement dans les fratries des malades.



Il apparaît donc au cours de cette étude que l'on observe au sein d'une même famille prise individuellement, aussi bien que sur l'ensemble des familles étudiées statistiquement l'existence de 2 niveaux de surcharge : surcharges faibles et surcharges fortes séparées des premières par un hiatus important. On observe également une distribution stéréotypée de ces surcharges dans les trois catégories de parents directs :

Fortespresqu'exclusivement groupées dans les fratries pour approximativement 25 % du total des frères et soeurs, toujours précédées (pères et mères) et suivies (enfants) de surcharges faibles.

La régularité de cette répartition rend illogique une explication de cette diversité par la notion de dominance ou de pénétrance variable dont le résultat devrait être une distribution soit à 50 % soit au hasard, et impose la représentation schématique, d'une double dose du gene muté pour un quart des membres d'une fratrie (homozygote = surcharge forte) et d'une simple dose de la tare, équilibrée par l'allèle normal dans les deux générations qui précèdent et qui suivent (surcharge faible = hétérozygote) c'est-à-dire une transmission autosomique récessive.

c) Le troisième ordre de faits intéressants ressortant de cette étude porte sur le problème de la consanguinité : Défenseur de la théorie de la dominance, DEBRE affirme que les cas de consanguinité sont peu nombreux ; SIMON (97) dans sa thèse n'en retrouve que six cas certains publiés de 1930 à 1961.

Cependant SADDI dans son travail étudiant 39 propositi répartis sur 18 familles trouve une consanguinité certaine dans quatre cas (1 mariage oncle-nièce et 3 mariages entre cousins).



Dans les autres cas, la consanguinité, non établie avec certitude est rendue hautement probable par l'origine commune au très voisin des familles parentales (soit le même village de quelques centaines d'habitants depuis de nombreuses générations ; soit petits villages distants de seulement de quelques kilomètres).

Ce phénomène va également à l'encontre d'une hérédité dominante qui n'avait point besoin de telles circonstances pour s'extérioriser.

Quant aux formes juvéniles, rien ne permet en fait d'affirmer qu'il s'agisse de formes homozygotes fulminantes dans la mesure où dans pratiquement tous les cas de la littérature les parents sont soit normaux soit porteurs d'une surcharge faible. Dans le cas de notre observation, les parents ont tous deux un fer sérique et un coefficient de saturation de la sidérophiline normaux). Il n'a pas été décrit au cours des formes juvéniles, de cas de consanguinité plus fréquents que dans les autres formes et à l'inverse lorsque celle-ci est présente, la surcharge n'apparaît pas plus grave.

Au total, alors que tout semblait réglé concernant l'hérédité des hémochromatoses, en faisant de celles-ci une maladie à transmission autosomique dominante, il apparaît à la lumière des travaux de SADDI que cette opinion doit probablement être révisée en faveur de la théorie autosomique récessive.

Cependant alors que la première hypothèse donnait une explication simple et logique des formes juvéniles, la seconde ne donne pas de solution à ce problème.

Peut-être est-il permis de penser que cette forme particulière ne résulte pas obligatoirement d'une mutation génique : la rapidité des constitution de la surcharge ou d'autres facteurs encore inconnus deviennent des explications tout aussi possibles et tout aussi incontrôlables dans l'état actuel de notre ignorance de la lésion biochimique causale de l'hémochromatose idiopathique.



TRAITEMENT



Il paraît curieux qu'il ait fallu attendre les années 1950 pour que soient tentées au cours des hémochromatoses, maladies de surcharge, des thérapeutiques destinées à retirer le fer en excès des dépôts viscéraux.

En effet le traitement de la cirrhose pigmentaire se limita longtemps à une thérapeutique symptomatique de la cirrhose et des troubles associés : diabète et insuffisance cardiaque.

Proposées en 1942 par BALFOUR ce n'est que vers 1950 que les saignées furent utilisées dans le but de mobiliser les réserves en fer par soustraction d'hémoglobine ; DAVIS et ARROWSMITH (29) traitèrent les premiers, par phlébotomies répétées certains de leurs malades, bientôt suivis par PIRART (83) et DARNIS (26).

Parallèlement furent essayés les chélateurs dont le B. A. L. qui, par leur absence de spécificité vis-à-vis du fer, furent rapidement jugés inutiles.

L'expérience de la chélation par la Desferrioxamine est beaucoup plus récente, cette dernière, découverte en 1960 n'est utilisée que depuis 1962.



## A - LES SAIGNEES

### I - Action des saignées sur l'insuffisance cardiaque :

Le bien fondé du traitement par les saignées repose sur deux faits :

- D'abord le sang peut être considéré comme le milieu le plus riche en fer de l'organisme : une soustraction de 500 cc correspond au départ de 250 mg de fer.

- D'autre part, il est maintenant bien établi que chez les hémochromatosiques, une partie du fer stocké reste mobilisable pour reconstituer la charge en hémoglobine des hématies (HEILMEYER - 52). FINCH et Coll retirant les mêmes quantités de sang à des sujets normaux et malades montrent que ces derniers réparent plus vite leur anémie.

Si les résultats furent d'emblée très favorables sur la plupart des symptômes de la maladie, avec notamment amélioration rapide de l'état général, diminution de la pigmentation, disparition des douleurs abdominales, régression de l'hépatomégalie et amélioration notable du diabète, il restait cependant le problème des formes avec manifestations cardiaques : la présence d'une insuffisance cardiaque paraissait d'un pronostic particulièrement péjoratif puisqu'en 1951 d'après BOTWELL et ALPER (10), le délai moyen de survie après l'apparition des premiers signes d'asystolie, ne dépasse pas une année, l'âge moyen du décès étant de 38 ans.

Le premier cas d'hémochromatose cardiaque traité par les saignées avec succès est rapporté par MAC ALLEN (73) en 1957 avec un recul de 17 mois, cependant la même année HOFSTERRER (54) publie un cas où la pratique des saignées est à l'origine d'une aggravation de la décompensation cardiaque, entraînant un rapide décès.



En 1965 CONTE (22) groupe 9 observations comportant une évolution favorable : EVANS : 2 - GROSBURG : 1 - LJUNG : 1 - MAC ALLEN : 1 MIROUZE : 1 - DEUIL : 1 et 3 observations personnelles (38-47-71-73-76-34), la revue de la littérature de 1953 à maintenant (voir tableau) nous a permis de retrouver 180 cas d'hémochromatoses traitées par les saignées dont 31 cas avec insuffisance cardiaque.

### Résultats

Sur ces 31 cas dont deux étaient âgés de moins de trente ans :

- 19 fois l'évolution fut favorable avec un recul supérieur à deux ans soit 61,2 % des cas.

- 4 fois la guérison fut obtenue, mais pour une durée inférieure à deux ans (12,9 %).

Ce n'est que dans 5 cas soit 16,1 % que l'évolution fut rapidement défavorable malgré le traitement déplétif.

Dans trois de ces cas (GILLY -44) BOBIN-7) et(COHEN -20) on peut expliquer cet échec par le fait que la thérapeutique fut instituée à un stade trop tardif de la cardiopathie.

Pour le malade de HOFSTERRER (54), celui-ci présentait une tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire ; la décompensation cardiaque est apparue brutalement après deux saignées, la mort survenant deux semaines plus tard.

Quant au malade de POTTON et GOUTEYRON (89) l'insuffisance cardiaque fut rapidement mortelle après une dizaine de phlébotomies.

Pour ces deux cas malheureux, il est possible que la dépléssion sanguine ait été trop brutale:

750 cc en 6 jours pour le premier

300 cc 3 fois par semaine pour le second.



### Technique du traitement :

Actuellement la méthode est bien codifiée.

Il semble comme le souligne CONTE (21) qu'une soustraction de 500 cc tous les cinq jours au début, puis une fois par semaine, constitue la bonne moyenne.

Après 8 à 10 semaines, le rythme des saignées peut être espacé, celles-ci n'étant réalisées qu'une fois tous les 10 jours puis une fois par mois.

BOURREL (14) dans une étude sur 23 cas montre que le débit optimum des saignées semble être de 1 litre par mois. Celles-ci doivent être faites de façon régulière et prolongée ; en effet, CONTE évaluant le stock de fer mobilisable à 30-50 g estime qu'il faut quatre ans au moins et souvent plus pour épuiser ce stock ferrique. (Rappelons qu'un litre de sang contient 500 mg de fer). En fait, il semble que ce stock soit plus élevé puisque tout récemment DARNIS (25) publie le cas de 2 sujets chez qui il a soustrait en plus de 10 ans l'équivalent de 85 g pour l'un et 87,5 g pour l'autre.

Un second point essentiel à la conduite du traitement est constitué par le régime alimentaire, pauvre en fer, qui lorsqu'il est bien conduit peut faire passer les apports, journaliers de 15 mg à 5 mg/jour. Ce régime doit être associé à la suppression de toute boisson alcoolisée. (1 litre de vin rouge peut contenir plus de 30 mg de fer), et à une alimentation riche en protéides, afin de pouvoir compenser les pertes provoquées par les saignées.

Ces quelques règles fondamentales étant respectées, le traitement est le plus souvent bien toléré, et ce n'est que très rarement que l'on observe des complications à type d'anémie ou d'hypoprotidémie.

Cette thérapeutique de choix, ne doit pas faire oublier, l'importance du traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque, en effet :

Les digitaliques, contrairement à l'opinion classique, conservent



une efficacité réelle, mais leur action est moins constante et leur manie-  
ment plus difficile que dans les insuffisances cardiaques d'étiologies plus  
communes.

Ce traitement, tonicardiaque doit être rigoureusement surveillé  
et fréquemment contrôlé, par des bilans ioniques et électrocardiographi-  
ques afin d'éviter tout surdosage, risquant de faire apparaître des troubles  
du rythme, et singulièrement des extrasystoles ventriculaires.

Enfin GOGLIN (46) insiste sur le fait que les anticoagulants méri-  
tent d'être prescrits, même en l'absence de trouble du rythme, en raison  
de la possibilité de thromboses intra-cavitaires, d'oblitérations veineuses  
périphériques et d'embolies pulmonaires. Deux de ses malades ont présen-  
té des thromboses veineuses massives des membres inférieurs, restées  
asymptomatiques, se compliquant d'infarctus pulmonaire.

#### En conclusion

Notre observation résume assez bien ce chapitre sur le bien fondé  
du traitement de l'insuffisance cardiaque par les saignées : en effet :

Le traitement par les tonicardiaques durant les 10 premiers jours  
d'hospitalisation, n'amène que peu d'amélioration au tableau de cette aysto-  
lie aigüe, tandis qu'après 1,5 litre de soustraction sanguine, l'amélioration  
clinique, est remarquable, avec reprise de la diurèse, ralentissement du  
rythme cardiaque qui redevient sinusal et reprise rapide de l'état général.

Nous avons actuellement un recul d'un peu plus de 6 ans.



| AUTEURS             | Hémochromatoses traitées par saignées | I.C. traitées par saignées | Quantité de sang retirée en litres | Durée de traitement | Résultats sur l'I.C. pendant la durée du traitement             |
|---------------------|---------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|
| MARTHIN (106) 1953  | 1                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| DOUSTON (55) 1953   | 1                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| DAVIS (29) 1953     | 5                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| DAVEY (28) 1954     | 1                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| EDWARD (56) 1954    | 1                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| PERSON (80) 1955    | 1                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| APPELER (62) 1956   | 1                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| MAC ALLEN (73) 1957 | 7                                     | 1 : 55 ans                 | 32 l                               | 17mois              | guérison                                                        |
| EDFSTERRER(54) 1957 | 1                                     | 1 : 43 ans                 | 0,71                               |                     | décès par adiaastolie irréversible                              |
| IND (70) 1957       | 1                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| ARNIS (26) 1958     | 12                                    | 1 : 55 ans                 | 55 l                               | 29mois              | guérison                                                        |
| ROSBY (24) 1958     | 1                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| OHEN (20) 1958      | 1                                     | 1                          |                                    |                     | décès par asystolie irréversible                                |
| MUNG (71) 1958      |                                       | 1                          | 40 l                               | 24 mois             | guérison                                                        |
| ACHON (102) 1958    | 6                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| WANS (38) 1959      |                                       | 2                          | 33,5 l                             | 19 mois             | guérison                                                        |
| ELK (61) 1959       | 11                                    | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| OTTON (89) 1960     | 1                                     | 1                          |                                    |                     | Asystolie aigue et irréductible à la 5ème semaine de traitement |
| ROLI (16) 1961      | 9                                     | 0                          |                                    |                     |                                                                 |
| OSBERG (47) 1961    |                                       | 1                          | 62,5 l                             | 34mois              | guérison                                                        |
| ROUZE (76) 1963     |                                       | 1                          | 30 l                               | 24 mois             | guérison                                                        |
| ONTE (21) 1963      |                                       |                            | 60 l                               |                     | guérison apparente pendant 8 ans/                               |
|                     |                                       |                            | 50 l                               |                     | guérison : 5ans, rechute                                        |
|                     |                                       |                            |                                    |                     | guérison : 18 mois.                                             |
|                     |                                       |                            | 38 l                               |                     | stabilisation : 6 ans.                                          |



| AUTEURS          |      | Hémochromatoses traitées par saignées | I.C. traitées par saignées | Quantité de sang retirée en litres | Durée de traitement          | Résultats sur l'I.C. pendant la durée du traitement |
|------------------|------|---------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|
| ACHON (101)      | 1963 | 6                                     | 0                          |                                    |                              |                                                     |
| ODIN (7)         | 1964 | 10                                    | 3                          |                                    |                              |                                                     |
|                  |      |                                       | 29 ans                     | 40 l                               | 4 ans                        | guérison                                            |
|                  |      |                                       | 42 ans                     | 50 l                               | 4 ans                        | guérison                                            |
|                  |      |                                       | 37 ans                     |                                    |                              | décès après saignées                                |
| ILLY (44)        | 1964 | 1                                     | 1                          |                                    |                              | Asystolie aigue - décès                             |
| IROUZE (75)      | 1964 | 20                                    | 2                          |                                    |                              |                                                     |
| IRART (83)       | 1964 | 19                                    | 0                          |                                    |                              |                                                     |
| EUIL (34)        | 1965 | 10                                    | 1 : 61 ans                 | 37 l                               | 37 mois                      | guérison                                            |
| ERBEUVAL (53)    | 1965 | 1                                     | 0                          |                                    |                              |                                                     |
| OUREL (14)       | 1966 | 23                                    | 2 I.C.                     |                                    |                              | Résultats non précisés                              |
|                  |      |                                       | 13 anomalies               | E.C.G.:                            | 2 améliorations transitoires |                                                     |
|                  |      |                                       | 30 ans                     | 60 l                               | 7 ans                        | guérison                                            |
| OGLIN (46)       | 1966 |                                       | 3 40 ans                   | 50 l                               | 5 ans                        | guérison                                            |
|                  |      |                                       | 47 ans                     | 38 l                               | 3 ans                        | guérison                                            |
| EGER (69)        | 1966 | 6                                     | 0                          |                                    |                              |                                                     |
| ACQUET (58)      | 1967 | 1                                     | 0                          |                                    |                              |                                                     |
| ESSERTENNE (33)  | 1967 | 2                                     | 1 adiasstolie              |                                    | non précisée                 | guérison                                            |
| CAR (1)          | 1967 | 2                                     | 2: 43 ans                  | 20 l                               | 24 mois                      | guérison                                            |
|                  |      |                                       | 54 ans                     | 13,5 l                             | 15 mois                      | guérison                                            |
| ONTE & BODIN (6) | 1968 | 13                                    | 4: 73 ans                  | 65 l                               | 10 ans                       | guérison                                            |
|                  |      |                                       | 50 ans                     | 55 l                               | 6 ans                        | guérison                                            |
|                  |      |                                       | 53 ans                     | 38 l                               | 3 ans                        | stabilisation                                       |
|                  |      |                                       | 37 ans                     | 60 l                               | 8 ans                        | guérison                                            |



## II - Influence des saignées sur les anomalies électrocardiographiques

Notre revue de la littérature ne nous a pas permis de retrouver de nombreuses observations suffisamment détaillées concernant ce problème.

Cependant, les quelques travaux précis que nous avons retrouvés (voir tableau) nous permettent de faire une étude assez complète sur ce sujet.

Il apparaît à la lecture de ce tableau que les altérations électrocardiographiques s'avèrent plus rebelles aux saignées que l'insuffisance cardiaque.

Même, quand celle-ci, est guérie ; les anomalies persistent, parfois moins importantes, le plus souvent inchangées. Il en est de même, quand elles sont isolées :

Sur nos 40 observations, on retrouve :

- dans 12 des cas soit 30,2 % : amélioration au retour de la normale de l'E. C. G.
- dans 22 cas, soit 55 %, l'E. C. G. reste inchangé
- dans 6 cas soit 15 % l'E. C. G. est aggravé.

Peut-être peut on expliquer ce phénomène, par le fait que si l'infiltration ferrique du myocarde, régresse sous l'influence des saignées, permettant ainsi une guérison de l'insuffisance cardiaque, les altérations de la fibre cardiaque et la fibrose persistent indélébiles, une fois qu'elles sont constituées, entraînant donc parallèlement une persistance des anomalies électriques, la guérison ne pouvant être totale et définitive que si le traitement a été entrepris précocément, ce qui est rarement le cas.



| AUTEURS       | Nature des anomalies électrocardiographiques                         | Temps de recul                                                           | Résultats sur 1'E.C.G.                 |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| ER 1955 (63)  | 2 cas - non précisée                                                 |                                                                          | inchangé                               |
| LEN 1957 (73) | 1 cas - non précisée                                                 |                                                                          | inchangé                               |
| 1958 (71)     | 1 cas - non précisée                                                 |                                                                          | inchangé                               |
| 1959 (38)     | 5 cas - non précisée                                                 |                                                                          | 2 améliorés<br>3 inchangés             |
| RG 1961 (47)  | 1 cas - non précisée                                                 | 2 ans                                                                    | inchangé                               |
| E 1964 (75)   | 1°) Troubles de la repolarisation                                    | 3 ans                                                                    | amélioré                               |
|               | 2°) T.A.C. + flutter                                                 | 3 ans                                                                    | E.C.G. normal au bout de quelques mois |
|               | 3°) Inversion de T                                                   | 5 ans                                                                    | E.C.G. normal au bout de 5 mois        |
|               | 4°) Troubles du rythme paroxystiques                                 | 6 ans                                                                    | E.C.G. normal au bout de 5 mois        |
| 1964 (7)      | Bloc de branche                                                      | 5 ans                                                                    | inchangé                               |
| 1965 (22)     | 1°) Ischémie sous-épica-<br>dique                                    | 7 ans                                                                    | inchangé                               |
|               | 2°) Ischémie sous-épica-<br>dique                                    | normalisation 5 ans : rechute avec T.A.C.<br>nouvelle normalisation:2ans |                                        |
|               | 3°) B.A.V. 1er degré +<br>troubles de la repolari-<br>sation         | 6 ans                                                                    | inchangé                               |
|               | 4°) Troubles de la repo-<br>larisation + fibrillation<br>auriculaire | Asystolie aigue irréversible malgré les saignées                         |                                        |
|               | 5°) Bloc de branche<br>gauche complet                                | 5 ans                                                                    | inchangé                               |



| AUTEURS      | Nature des anomalies<br>électrocardiographiques | Temps de<br>recul | Résultats sur<br>l'E.C.G. |
|--------------|-------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|
|              | :6°) Bas voltage de QRS                         | : 4 ans           | : inchangé plus           |
|              | :7°) Bas voltage + T plat                       | :                 | :survenue d'ischémie      |
|              | :en standards et V5, V6                         | : 4 ans           | :sous-épiscardique        |
|              | :                                               | :                 | : inchangé                |
| EL 1966 (14) | :13 cas avec anomalies ECG:                     | :                 | :8 cas sans change-       |
|              | :avant traitement                               | :                 | :ment                     |
|              | :                                               | :                 | :2 améliorations au       |
|              | :10 ischémies sous-épiscar-                     | :                 | :bout de 3 ans            |
|              | :diques                                         | :                 | :3 majorations            |
|              | :                                               | :                 | :                         |
|              | :2 blocs incomplets gauches                     | :                 | : sur 2 tracés nor-       |
|              | :1 bloc incomplet droit                         | :                 | :maux au départ           |
|              | :                                               | :                 | :apparaissent des         |
|              | :                                               | :                 | :anomalies de l'onde      |
|              | :                                               | :                 | :                         |
| 1967 (1)     | :Bloc de branche                                | :12 mois          | : inchangé                |
|              | :                                               | :                 | :                         |
| IS 1971 (25) | :4 cas troubles du rythme                       | :recul            | :                         |
|              | :3 Tach. nodales                                | : non             | :amélioration pour        |
|              | :1 Tach. ventriculaire                          | :précisé          | :les 4 cas.               |
|              | :                                               | :                 | :                         |
|              | :                                               | :                 | :                         |



## B - LES CHELATEURS

De découverte récente (BECKEL en 1960) le chlorhydrate de desferrioxamine B à l'inverse des autres chélateurs déjà connus à l'époque comme le B. A. L. et l'E. D. T. A. calcique, possède une affinité considérable pour le fer qui est capté électivement et puissamment. Théoriquement, 100 mg de desferrioxamine sont capables de fixer 9,3 mg de fer trivalent, formant ainsi un complexe ferrique, la ferrioxamine B qui grâce à sa faible dimension moléculaire et son caractère hydrophile passe facilement au travers du filtre rénal. Fait très important ce produit respecte tous les électrolytes et tous les éléments oligométallique du plasma.

Ce produit apparut comme le traitement idéal de toutes les surcharges ferriques d'autant plus que, comme l'a montré WOHLER (112), il paraît capter électivement les dépôts anormaux de type Hémosidérine.

Le produit actuellement proposé se présente en ampoules de 500 mg et il semble que la dose utile soit de 1 à 1,5 g par 24 heures, par voie intramusculaire en 1 à 2 injections avec deux jours d'arrêt par semaine.

1°) Tolérance : La desferrioxamine semble bien supportée ; seulement quelques rares accidents sont signalés à type de lyse globulaire, douleurs abdominales, troubles vaso-moteurs, phénomènes allergiques. Seul MOESHLIN (77) signale un ennui grave à type de purpura avec effondrement du taux de s plaquettes.

Le seul problème important est celui de la voie d'administration : en effet comme le souligne DARNIS (25), il est beaucoup plus difficile de faire accepter par un malade une injection intra-musculaire cinq jours par semaine que trois soustractions sanguines par mois !

Administré per-os le desferral est nettement moins efficace puisqu'il n'entraîne qu'une diminution d'absorption du fer au niveau de la paroi intestinale et en tout cas ne paraît avoir aucune action sur les réserves WOHLER (112).



## 2°) Action de la desferrioxamine

### a) Résultats sur le plan pharmaco-dynamique

En 1963 au symposium d'Aix en Provence, WOHLER publie les résultats de ses travaux qui apparaissent extrêmement prometteurs : il publie 13 cas où grâce au Desferral, l'excrétion urinaire quotidienne du fer est de l'ordre de 80 mg par jour pendant plusieurs mois consécutifs ; dans une observation, le sujet traité et suivi pendant un an, a éliminé dans les urines 18 g de fer ce qui correspond à une soustraction sanguine de 36 litres.

En fait les auteurs français notamment VACHON (102) au congrès de médecine de LYON de la même année, montrent que l'expérience ne confirme pas les espérances initialement suscitées : cet auteur ainsi que BODIN (7) en 1964 et DARNIS en 1972 obtiennent des taux d'élimination urinaire beaucoup plus modérés, dépassant rarement 10 à 15 mg de fer par 24 heures.

Il apparaît également :

. que l'augmentation de la sidérurie est très variable d'un malade à un autre pour une même posologie quotidienne de desferrioxamine et que chez un même malade, elle est très variable d'un jour à l'autre.

. Chez des sujets déjà soumis aux saignées, l'élimination reste minime, le produit paraissant incapable de puiser directement dans les réserves viscérales lorsque le fer rapidement mobilisable a déjà été soustrait.

. enfin, il a semblé à ces auteurs que le pouvoir d'élimination urinaire du fer diminuait avec la répétition des doses.

### b) Résultats sur le plan clinique

. BOBIN (7) n'observe aucune amélioration nette, mais le recul ne paraît pas suffisant puisqu'aucun de ses huit malades n'a dépassé trente jours de traitement.



. WOHLER (112) insiste sur l'amélioration de l'état général qui serait fréquente et rapide, celui-ci expliquant ce fait par l'existence de propriétés oxydantes de la desferrioxamine qui pourraient avoir une influence sur les processus métaboliques.

. VACHON (101) signale la diminution des besoins en Insuline d'un de ses malades.

. Sont également notés dans diverses observations :

- diminution de l'hépatomégalie
- disparition des douleurs abdominales (ALBAHARY -2-)
- diminution de la pigmentation (JULIEN et CAROLI -60-)

. Quant à l'action sur les signes cardiaques, les résultats sont diversement appréciés.

. GIRAUD (45) note à l'issue des quatre mois de surveillance après un traitement de 1 g par jour, une aggravation nécessitant la mise en route de saignées.

Un autre de ses malades porteur d'une arythmie complète ne trouve pas d'amélioration après deux mois de traitement.

. TOUCHARD (100) n'a guère plus de succès sur un bloc de branche droit qui reste inchangé au bout de 12 mois.

. MORETTI (78) enfin, signale la régression d'une insuffisance cardiaque avec oedème des membres inférieurs après deux mois de recul.

WAREMBOURG (105) publie également le cas d'une insuffisance cardiaque par adiasstolie améliorée avec six mois de recul.



Au total, bien que l'expérience de la desferrioxamine soit encore actuellement limitée à peu de cas, il apparaît que l'optimisme suscité par les travaux de WOHLER semble devoir être tempéré dans la mesure où nous avons vu que l'action du Desferral est peu constante, incapable d'atteindre les stocks viscéraux, n'amenant que dans peu de cas une amélioration de l'hémochromatose et en particulier des signes cardiaques. Pour ces différentes raisons, il semble que peu d'auteurs aient persévéré dans leur tentative d'emploi de la desferrioxamine. Il faut cependant noter qu'au cours de certaines hémochromatoses secondaires notamment celles des hémopathies, qu'elles soient transfusées ou non, la desferrioxamine paraît être utile, de même au cours de certaines hémochromatoses secondaires aux cirrhoses alcooliques, qui ne supportent pas les saignées : celles-ci peuvent tirer un bénéfice du traitement, bien que l'on sache que le pronostic de cette affection dépende peu de l'hépatosidérose qui reste toujours modeste - DARNIS (25).

Enfin, la Desferrioxamine reste un produit utile au chapitre diagnostique, avec la pratique du test de sidérurie provoquée : bien codifié à l'heure actuelle grâce aux travaux de SADDI (91) et HARKER et ses collaborateurs (50) ce test permet également de suivre d'une manière très précise le traitement par les saignées qui semble devoir rester actuellement le seul vrai traitement efficace de l'hémochromatose cardiaque.



RESUME et CONCLUSION

---



L'observation que nous avons présentée dans ce travail s'inscrit dans le cadre de l'hémochromatose cardiaque juvénile et réalise le tableau typique du syndrome endocrinohépatomyocardique bien isolé dans la thèse de ROYER de VERICOURT en 1935. La rareté d'observations de ce type, l'expression remarquable du tableau clinique, la longue durée de surveillance (plus de 6 ans), et l'efficacité de la thérapeutique déplétive nous ont paru dignes d'être signalées. A son propos, nous avons tenté de faire le point actuel sur les problèmes posés par les hémochromatoses cardiaques, tout spécialement juvéniles, aux plans clinique, génétique, pathogénique et thérapeutique.

Le syndrome clinique est dominé par l'association habituelle d'une cirrhose hyperthrophique, d'un syndrome endocrinien où domine l'hypogonadisme, d'une mélanodermie, d'une insuffisance cardiaque avec ou sans troubles du rythme. Le diabète sucré est habituellement absent.

Si la nature héréditaire de l'hémochromatose commune est certaine, le mode de transmission reste controversé : hérédité autosomique dominante ou récessive. Il est difficile de choisir entre les deux théories. La constatation (comme ce fut le cas dans notre observation) de l'absence de syndrome clinique et biologique d'hémochromatose chez les parents, dans certains cas chez les enfants, des sujets atteints, pourrait nous en imposer pour une transmission récessive ; cependant, une telle transmission à l'inverse de la théorie de la dominance ne permet pas d'expliquer l'existence des formes juvéniles fulminantes.

Nos connaissances en matière de métabolisme du fer sont encore trop insuffisantes pour que nous soyons certains du mécanisme de l'hyperabsorption intestinale du fer, le rôle de la muqueuse duodénale et de la glande hépatique paraissant capital.



Les résultats de la thérapeutique chélatrice par la desferrioxamine semblent limités ; par contre, le test de sidérurie provoqué par la desferrioxamine garde tout son intérêt tant sur le plan diagnostique que thérapeutique pour la surveillance du traitement déplétif. Les saignées représentent en fait le seul moyen efficace de traitement. Leur efficacité et leur bonne tolérance sont habituelles. L'exemple de notre malade qui à 28 ans en est à sa septième année de traitement nous en fournit un bel exemple.



## BIBLIOGRAPHIE

---



- 1 - ACAR J et SLAMA R, LEBORGNE P, HERREMAN F, DELZANT J. F. et  
CH. PAULY-LAUBRY

Coeur et hémochromatose - Aspects particuliers.

Coeur et médecine interne

Janvier 1967 6, n° 1

- 2 - ALBAHARY C.

Le traitement détoxiquant actuel des hémochromatoses

Omnipraticien français, 1966, 16, 703

- 3 - ARON et COLL

Recherches expérimentales sur la ~~cy~~cytosidérose du vin.

Soc. Nat. Fr. gastroentérologie

Séance du 12 mars 1961.

- 4 - BESANCON F., DE GENNES L., DELARUE J. et OUMANSKY Y.

Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque  
et aplasies endocriniennes multiples.

Bull et Mem Soc. Med. Hop. Paris, 1932, 56, 967-974

- 5 - BEUTLER E., BUTTENWIESER E.

The regulation of iron absorption, a search for humoral factors.

J. LAB CLIN MED, 1960, 55, n° 2, 274-280.

- 6 - BODIN et CONTE

Diagnostic et traitement des hémochromatoses primitives.

S.H. P. 14 mai 1968, p. 1599

- 7 - BODIN F.

Les thérapeutiques déplétives (saignées et chélateurs) des hémochro-  
matoses.

Thèse 1964, PARIS, n° 152.

- 8 - BOTHWELL T. H. et COLL;

Studies on the behaviour of transferrin in idiopathic hemochromatosis.

Sth. Afr; J. Med. Swem. 1962, 77, 35-39.



- 9 - BOTHWELL T. H. , COHEN I, ABRAHAM O. L. et PEROLD S. M.  
A familial study in idiopathic hemochromatosis.  
AM. J. Med 1959, 27, 730.
- 10 - BOTHWELL TH et ALPER T.  
Complications cardiaques des hémochromatoses.  
South Africa J. Clin. Sc. 1951, 2, 226-238.
- 11 - BOULIN R.  
Etude statistique de 70 cas de diabète bronzé  
Presse médicale 1945, 53, 326.
- 12 - BOUREL-GOUFFAULT  
Complications cardiaques des hémochromatoses à propos de 39  
observations.  
Arch. Mal. du coeur 1963, 56, n° 12, 1379-1405.
- 13 - BOUREL M. , GOUFFAULT J. et SIMON M.  
Myocardiopathies par surcharge de l'adulte : hémochromatose et  
amylose.  
Revue du praticien 11 janvier 1970, 20, n° 2, 191-215.
- 14 - BOUREL M. , PECKER S. , LENOIR P. , SIMON M. , PIROT D. et CHAUVEL A.  
Les soustractions sanguines répétées dans l'hémochromatose de type  
idiopathique familial (23 obs.)  
Semaine des Hôpitaux 1966, 42, n° 22, 1377-1392.
- 15 - BROUSTET P.  
Cardiopathies pigmentaires au cours des cirrhoses bronzées.  
Semaine des Hop. de Paris, 1951, p. 1139-1145.
- 16 - CAROLI J. , ETEVE J.  
Le foie dans les hémochromatoses  
Sem. des Hop. de Paris (Arch. Biol. Med.), 1954, 30, 1 B, 19 B 24
- 17 - CHICHE P. , CARAMANIAN M.  
Hémochromatose et insuffisance cardiaque.  
Presse Médicale oct. 1958, n° 75, 1681-1684



18 - CLERC A. , BASCOURET M. et ANDRE R.

Cirrhose pigmentaire, atrophie testiculaire et insuffisance cardiaque grave.

Bull. et Mem. Soc. Med. Hopitaux de Paris 1935

19 - COELHO E, CORTEZ-PIMENTEL J. , et RIBEIRO de ROSARIO M.

Cardiac involrement in hemochromatosis

Malattie Cardiovascularis 1961, 2, 381

20 - COHEN I. et BOTHWELL TH.

Hemochromatosis in a young female

South Africa J. 1958, 32, 29

21 - CONTE M. , BODIN F. , et DUHAMEL

Le traitement des hémochromatoses par saignées répétées.

Soc. Med. des Hôpitaux de Paris, 1963, 114, n° 6, 519

22 - CONTE M. , GOGLIN G. , JONANDON J.

Le traitement des insuffisances cardiaques hémochromatosiques par les saignées répétées.

Presse médicale 1965, 73, 43, 2407.

23 - CONTE M.

Les hémochromatoses familiales et héréditaires

BULL Soc. Med. Hop. Paris, 1958, 74, 267-269.

24 - CROSBY W. M.

Treatment of hemochromatosis by phlebotomy on patient's reponse to the letting of 55 liters of blood in 11 months.

Brit. J. Hoemat. , 1958, 4, 82-88.

25 - DARNIS F et COLL.

Aspects actuels du traitement des hémochromatoses (à propos de 100 cas).

Ann. Med. Interne 1971, 122, n° 12, 1193.



## 26 - DARNIS F.

Pathogénie et traitement des hémochromatoses

Sem. Hop. Paris, 1958, n° 6, 873.

## 27 - DARNIS F.

Exploration de l'érythropoïèse par le radio fer dans les hémachromatoses non traitées, et traitées par les saignées répétées.

Med dans le Monde, 1964, E. 159-164.

## 28 - DAVEY D. A. , FOXELL A. W. , et KEM T. A.

Treatment of hemochromatosis by repeted venesections

Brith. Med. J. 1954, 25, 12, 4903.

## 29 - DAVIS W. D. et ARROWSMITH W. R.

The treatment of hemochromatosis by massive venesection.

Ann. Int. Med. 1953, 39, 4723

## 30 - DEBRE R.

Aspects familiaux de la cirrhose pigmentaire

Sem. Hop. Paris, 1954, 30, B 145

## 31 - DEBRE R. , DREYFUS et COLL

Génétiques of hemochromatosis

Annales humaines genetique. 1958, 23, 16-20.

## 32 - DEBRE R. , SCHAPIRA G. , DREYFUS J. C.

Métabolisme du fer chez les descendants des malades atteints de cirrhose bronzée.

Bull. Soc. Med. Hop de Paris, 1952, 68, 665-669

## 33 - DESSERTENNE F. , REFFET A. , BOURTHOUMIEUX A. LORENTE P.

CACHIN J. P.

Sur l'Adiastolie d'une hemochromatose

Archives maladies du coeur

Fév. 1967, 60, n° 2, 233-242



- 34 - DEUIL R. , BRUMPT. L. , MUNDLER B. , PUECH H. , LIGURY C. et CHANU P.

La pratique des saignées dans l'hémochromatose idiopathique  
Semaine des Hôpitaux. janvier 1963, p. 259.

- 35 - DONZELOT E.

Insuffisance cardiaque bronzée.  
Arch. Mal. coeur, 1936, 29, 1-14

- 36 - DREYFUS J. C. , SCHAPIRA G.

Métabolisme du fer dans l'hémochromatose, rapport présenté au  
XXXIV ème Congrès Français de médecine-Lyon 1963, MASSON  
édit. 11-34.

- 37 - DREYFUS J. C. , SCHAPIRA G.

Les hypersidéroses  
Sem. Hôpitaux Paris (Path. Biol.), 1957, 5, 429-453

- 38 - EVANS J.

Treatment of heart failure in hemochromatosis  
Brit. Med. J. 1959, n° 5129, p. 1075.

- 39 - FAIVRE et, GILGENFRANZ J. M. , CHERRIER F. et GAUCHER P.

Le coeur dans l'hémochromatose : (considération hémodynamiques)  
Sem. Hop. Paris (Med. dans le monde) p. 176-180, 1964.

- 40 - FINCH SC. , FINCH C. A.

Idiopathies hemochromatosis on iron storage disease  
Medecine (Balt) 1955, 34, 381.

- 41 - FROMENT R. , VACHON A. et PLAUCHUM

Observation anatomo clinique de cirrhose pigmentaire avec troubles  
cardiaques mortels.  
Lyon Med. 27 avril 1941, n° 17, 317-320.



- 42 - FROMENT R. , LEVRAT, VACHON et PLAUCHUM  
Cirrhose et myocardite pigmentaires.  
Arch. mal. coeur juin 1942, 35, n°5-6, 97-99
- 43 - GENNES (de) L. , DELARUE J. et VERICOURT R. (de)  
Sur un nouveau cas de cyrrhose pigmentaire avec infantilisme  
et myocardie. Le syndrome endocrino-hépatocardiaque.  
Bull. et Med.Soc. Med.Hôp. de Paris, 1932.
- 44 - GILLY, SIRE, RENAULT, BOUCHET, SICARD et BERATO  
A propos de l'observation anatomo-clinique d'une hémochromatose  
avec insuffisance cardiaque.  
Marseille-Med. 1969, n° 12, P. 950-953.
- 45 - GIRAULD A. , SLIOSBERG J. , ETIENNE J. , SIMON J. C.  
Traitement actuel de l'hémochromatose.  
Soc. Med. Chir. Hop. libres de France 2 fév 1966.
- 46 - GOGLIN G.  
L'atteinte cardio-vasculaire au cours de l'hémochromatose primitive  
B. M. Soc.med.Hôp. de Paris, 1er juillet, 21 octobre 1966, 117, n° 10  
897-908.
- 47 - GROSBURG S. J.  
Hemochromatosis and heart failure : presentation of a case with  
survival after three years treatment by repeated venesections.  
Annales of internal medecine. mars 1961, 54 , n° 3, 550.
- 48 - GUILLON J.  
Hémochromatose héréditaire et consanguinité des parents.  
Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 3036-3044.
- 49 - HANOT et CHAUFFARD  
Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré  
Rev. Med, 1882, p. 385.



- 50 - HARVIER P. , MATTEO J. (di), DEUIL R. et BESCOT-LIVERSAC J.  
Manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires  
Annales de Méd. 1950, 51, n° 2, 101-151.
- 51 - HARKER LA. , FUNCK D.D. , FUNCH C. A.  
Evaluation of storage iron by chelates.  
Am. J. of Med. 1968, 45, 105.
- 52 - HEILMEYER L. , WOHLER F.  
The treatment of hemochromatosis  
German medical monthly. 1963, VIII, n°4, 133.
- 53 - HERBEUVAL R. , STREIFF F. , GUERCI O et HOUPON M.  
Hémochromatose féminine idiopathique à propos d'un cas chez  
une femme de 25 ans.  
Revue française d'endocrinologie 1965, 6, 4
- 54 - HOFSTERRER J. R.  
Dangers du traitement de l'hémochromatose par les saignées.  
Gastro-entérologie. 1957, 87, 186.
- 55 - HOUSTON J. C.  
Phlebotomy for hemochromatosis, effects of removing 52 points  
of blood in sixteen months.  
Lancet 1953, 1, 766-788
- 56 - HOWARD R. B. , WILLIAM P. D. , BALFOUR M. , RICHARD.  
Extreme hyperhememia in two instances of hemochromatosis with  
notes.  
J. LAB. clin. med. , 1954, 43, 6848
- 57 - JANDL et COLL.  
Transfer of iron from serum iron binding protein to human re-  
ticulocytes  
J. Clin Invest. , 1959, 38, 161.



## 58 - JACQUET, CODACCIONI, FABRE, MARQUIER

Accidents mortels après deux saignées au cours du traitement  
d'une hémochromatose.

Le diabète n° 1. janv. fév. mars 1967, p. 70

## 59 - JOHNSON G. B. , FREY W. G.

Familial aspects of idiopathic hemochromatosis

J. A. M. A. 1962, 179, 747-751

## 60 - JULIEN C. , CAROLI J. , LEMONNIER F. , ETIENNE G.

Hémochromatose et des ferrioxamine.

Arch. Mal. app. dig. 1963, 52, 669.

## 61 - KALK H.

Thérapeutique de l'hémochromatose

Thep. d. Gegenw. 1958, 97, 308

## 62 - KAPPELER R.

Familiare hémochromatose

Schw. med. Wuscl. 1956, 19, 86, 477

## 63 - KLECKNER M. S. , KARD R. M. , BADER L. A. , CHAPMAN A. Z.

DAPLANE et MOORE J. J.

Clinical features, pathology and therapy of hemochromatosis.

J. A. M. A. 1955, 157, n° 17, 1971.

## 64 - KRANTZ et COLL

Studies on erythropoiesis : the relationship of humoral stimulation  
to iron absorption.

Blood. 1959, 14, 654-661.

## 65 - LAMY M. , FREZAL J.

Hemachromatose maladie génétique.

Bul. Soc. med. Hôp. Paris, 1938, 74, 369

## 66 - LAMY M. , SCHAPIRA C.

Génétique de l'hémochromatose. Act. Genet 1957, 7, 105-107.



## 67 - LANGE

Familienuntersuchungen Bei. Idiopathisches Hämochromatose  
Deutsch Archiv. Klin Med. 1962, 208, 53-66.

## 68 - LAWRENCE R. D.

Hémochromatoses and heredity  
Lancet 1935, 2, 1055

## 69 - LEGER, BALOUE, KERGONOV et MENGE

Notre expérience dans 25 cas d'hémochromatoses idiopathiques  
Résultat du traitement par saignées répétées.  
Gazette Médicale de France, 1966, p. 1489-1494.

## 70 - LIND A.

Treatment of hemochromatosis with phlebotomy of 35 peated  
venesection.  
Quat. J. Med. 1957, 26, p. 102

## 71 - LJUNG A. O.

Hjärtat vid hemochromatos  
Nordisk Medecin, 1958, 60, n° 40, p. 1422

## 72 - LORRIAUX A. , BERNASCONI P. , BAILLET J. , LAGORSSE F.

Hémochromatose cardiaque d'expression clinique majeure chez  
un jeune homme de 21 ans.  
Lille Médicale, 1967, 12, 2, 239-245

## 73 - Mac ALLEN P. M. , GOGHLLN. F. et LUBRAN M.

The treatment fo hemochromatosis  
Quart J. med. 1957, 26, p. 251.

## 74 - MARQUES M. G. , RATO J. A. , CASTEL-BRANCO-MOTA J.

Hémochromatose com insuficiencia cardiasa.  
Bol. Clin. Hop. Civ. Lisboa, 1959, 23, 289.



## 75 - MIROUZE J.

Le devenir des hémochromatoses traitées par saignées répétées.  
Documents personnels à propos de 20 observations avec recul de  
2 à 7 ans.

Sem. Hop. 1964, 40, p. 2299-2310

## 76 - MIROUZE J., MION C. SCHMOUKERY, KOSTICHK.

Grande asystolie hémochromatorique. Evolution regressive par  
depletions sanguines itératives.

Soc. Med. des Hôp. de Paris, 1963, 114, 5, 415

## 77 - MOESCHLIN et COLL

Observation sur l'emploi de la desferrioxamine pour traiter les  
dépôts pathologiques de Fer (table ronde)

Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1962, 92, n° 42,  
1295-1306.

## 78 - MORETTI G. et COLL

Hémochromatose cardiaque cliniquement isolée et traitée avec  
succès par la desferrioxamine.

J. Med. Bordeaux, décembre 1965, 142, n° 12, 1983-1986

## 79 - MORGAN E. H.

Idiopathie hémochromatosis.

A family study

Aust. Ann. Med. 1961, 10, 114-120

## 80 - MYERSON R. M. et CABROLL I. N.

Treatment of hemochromatosis by massive venesection - report  
of case by removal of 40liters of blood in 28 months.

Arch. of int. Med., 1955, 95, 349.



- 81 - NUSSBAUMER T. , PLATTNER H. C. , RYWLIN A.

Hémochromatose juvénile chez trois soeurs et un frère avec consanguinité des parents.

Génétique humaine. 1952, 1, 139-168

- 82 - OUMANSKY V. , et LONGUET A.

Le syndrome endocrino-cardiaque

Presse Médicale, 1938, 46, 388-391

- 83 - PIRART J.

12 ans de recul dans le traitement de l'hémochromatose par saignées répétées.

Sem. Hop. Paris, 1964, n° 3, 170-176.

- 84 - PIRART J. , GATEZ P.

Remarques sur l'hérédité de l'hémochromatose à propos de trois cas.

Presse médicale 1954, 62, 1366

- 85 - PIRART J. , GATEZ P.

Etiologie de l'hémochromatose non transfusionnelle - Revue de la question. Etude de l'hérédité dans 21 familles.

S. H. P. 1958, 34, 1044.

- 86 - PIRART J.

Enquête sur l'hérédité de l'hémochromatose

Sem. Hop. Paris (Arch. Bio. med. 1959, 30, 175)

- 87 - PIRZIO, BIROLI et COLL

Iron absorption factors influencing absorption.

J. LAB Clin. Med. , 1958, 51, 24-36

- 88 - PLATTNER

Hémochromatose juvénile et familiale avec syndrome endocrino-myocardique.

Helvetia Medical. Act. 1951, 499-502.



- 89 - POTTON F. et GOUTEYRON J.

Défaillance cardiaque brutale d'une cirrhose pigmentaire avec diabète traitée par les saignées.

Lyon med. Nov. 1960, 48, p. 1109

- 90 - RECKLINGHAUSEN V.

Hämochromatose

Versanml. dtsch. Nat. Aerzte 1889, p. 324.

- 91 - SADDI R.

Problèmes physiopathologiques des hémochromatoses.

Vie médicale 1966, 47, 1323-1332.

- 92 - SADDI R. et FEINGOLD J.

Hémochromatose idiopathique

Maladie récessive autosomique

Revue française d'études cliniques et biologiques  
mars 1969, XIV N3, 238-251.

- 93 - SADDI R.

Ferritine et hémochromatose primitive

Rev. Franç. et clinique Biol. 1962, 7, 408-410

- 94 - SCHAPIRA-MAROTEAUX

L'avenir des malades atteints d'hémochromatose

Entretiens de Bichat 1956

Médecine 117-120.

- 95 - SCHAPIRA G., DREYFUS J. C.

Hypersidérémie et surcharge ferrique hépatique chez les descendants d'hémochromatosiques.

Revue Franç. Etude clin. biol. 1962, 7, 985- 491

- 96 - SCHREIBER

Hemochromatosis and the heart

Ann. int. medecine 1957, 47, n° 5, 1015



97 - SIMON M.

Problème de l'hérédité dans l'hémochromatose idiopathique.  
Thèse Rennes, n° 573, 1967.

98 - SMITH M. D. , PANNACCIULLI J. M.

Absorption of inorganic iron from graded doses : its significance  
in relation to iron absorption tests and the mucosal block therapy  
Brit. J. Haemat. , 1958, 4, 428

99 - SOLVELL L.

Effect of iron and transferrin intrahepatically on iron absorption  
and turnover in man.  
Acta. med. Scand. , Vol. 358, 71-104.

100 - TOUCHARD P.

Un cas d'hémochromatose traitée par des ferrioxamine.  
Ouest médical, 1966, 8, 475.

101 - VACHON A. , PAULIARD P. , TETE R.

Evolution du diabète des hémochromatoses sous l'influence des  
saignées et de l'association saignée desferrioxamine.  
Arch. mal. App. dig. , 1963, 52, 1046-1051.

102 - VACHON A. , LEHMAN M. , DHERS A.

6 cas d'hémochromatoses traitées par saignées et chélateurs.  
Lyon med. 1958, 90, p. 1957.

103 - VACHON A. , PAILLARD A. , BESSET C. , et PLANTIER M.

4 cas de cirrhoses pigmentaires traitées par saignées répétées.  
Arch. Mal. App. dig. , 1960, 49, n° 6, 841-848

104 - VERICOURT. , ROYER (de)

Syndrome endocrino hépato-myocardique  
Thèse Paris, 1935, n° 854.

105 - WAREMBOURG H. ADIASTOLI E

Révélatrice d'une hémochromatose  
Lille médical 1967, XII, n° 1



- 106 - WARTHIN T. A. , PETERSON E. W. , BARR J. H.

The treatment of idiopathic hemochromatosis by repeated phlebotomy.

Ann. int. med. 1953, 38, 1066.

- 107 - WASSERMAN A. J. , RICHARDSON B. W. , BAIRD C. L. et WYSO E. M.

Cardiac hémochromatosis stimulating constrictive péricardites.

Am. J. Med. 1962, 32, 316

- 108 - WEINFELD A.

Storage iron in man

Acta medica Scand. 1964, 427, 177, 85

- 109 - WHEBY N. S. et COLL

Clearance of iron from hemochromototic and normal transferrin in vivo.

Blood 1964, 24, n° 6, 765-769

- 110 - WILLIAMS H. M.

Iron metabolism and hemochromatosis

Med. Tins clonds, 1958, 86, 1483

- 111 - WILLIAMS R. , SCHEURER P. J. , SHERLOCK S.

The inheritance of idiopatics hemochromatosis

A clinical and liver biopsy study of 16 families

Quart. J. Med. , 1962, 31, 249

- 112 - WOHLER

The treatment of hemochromatosis with desferrioxamine

Acta hemalalogica 1963, 30, 65.

- 113 - YUILE et COLL

Plasma iron and saturation of plasma iron binding protein in dogs, as related to the gastro intestinal absorption of iron

S. Exper. med. 1950, 92, 367-382









